

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE DEL METABOLISMO BASALE E DEI PARAMETRI
METABOLICI IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON
ANTIPSICOTICI ATIPICI**

Candidata:
Agnese Ciberti

Relatore:
Prof. Mauro Mauri

Anno Accademico 2007-2008

RIASSUNTO.....	2
1 INTRODUZIONE.....	4
1.1 Sovrappeso e obesità nella popolazione generale e nei pazienti psichiatrici.....	5
1.2 La Sindrome Metabolica nella popolazione generale e nei pazienti psichiatrici.....	7
1.3 Antipsicotici atipici ed incremento ponderale: possibili meccanismi.....	12
1.4 Antipsicotici e profilo glucidico.....	24
1.5 Antipsicotici e profilo lipidico.....	31
1.6 Antipsicotici e ipertensione.....	35
2.SCOPO DELLA TESI.....	36
3.MATERIALE E METODO.....	37
3.1 Soggetti.....	37
3.2 Strumenti.....	38
3.3 Analisi statistiche.....	40
4.RISULTATI.....	41
4.1 Caratteristiche socio-demografiche e diagnostiche del campione.....	41
4.2 Terapie farmacologiche.....	44
4.3 Valutazione del peso corporeo e dei parametri antropometrici.....	47
4.4Valutazione del metabolismo basale.....	49
4.5Valutazione degli esami ematochimici e della Sindrome Metabolica.....	51
5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	70

RIASSUNTO

INTRODUZIONE. Gli Antipsicotici di seconda generazione (SGA) rappresentano uno strumento fondamentale nel trattamento del Disturbo Bipolare I e dei disturbi dello Spettro schizofrenico. La loro diffusione è stata favorita dalla minor propensione, rispetto ai neurolettici tradizionali, ad indurre effetti collaterali di tipo extrapiramidale insieme all'efficacia che hanno dimostrato nel controllo dei sintomi negativi della Schizofrenia. Parallelamente alla diffusione clinica degli SGA si è osservato un aumento di sovrappeso ed obesità nella popolazione psichiatrica. Alla genesi dell'aumento di peso concorrono diversi fattori: da un lato infatti emergono in questi pazienti alterazioni del comportamento alimentare (che non raggiungono però i criteri diagnostici per un disturbo di asse I), dall'altro è ipotizzabile che si verifichi una riduzione del metabolismo basale(*resting energy expenditure*, REE). Oltre a determinare incremento ponderale anche notevole questi farmaci possono favorire lo sviluppo di disordini metabolici, in particolare alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. Questi effetti collaterali (aumento di peso e disturbi metabolici) si traducono in un aumento della prevalenza di Sindrome Metabolica nei soggetti che assumono SGA.

SCOPO DELLA TESI. Lo scopo della tesi è indagare se, tra i meccanismi che sono alla base dell'incremento ponderale nei soggetti che assumono SGA, possa esserci la diminuzione del REE. Come obiettivo secondario ci siamo proposti di stratificare alcuni antipsicotici in base ai loro effetti metabolici.

MATERIALI E METODI. Abbiamo reclutato 34 pazienti che avevano ricevuto diagnosi di Disturbo Bipolare I, Disturbo Schizoaffettivo o Schizofrenia. I pazienti erano in monoterapia relativamente all'antipsicotico (olanzapina, clozapina o aripiprazolo).

I soggetti sono stati sottoposti a misurazione del REE tramite la calorimetria indiretta; per ognuno poi il REE teorico, atteso in base a sesso età e variabili antropometriche, è stato calcolato utilizzando le equazioni della LARN e di Harris-Benedict(H-B). Inoltre abbiamo misurato peso, BMI, circ.addome e variazione ponderale dopo almeno 6 mesi di terapia ed effettuato un prelievo ematico di screening.

RISULTATI. L'incremento ponderale dopo almeno 6 mesi di terapia è risultato di circa 18Kg nelle donne e 12Kg negli uomini, differenza statisticamente significativa. Valutando invece la variazione di peso in relazione al farmaco assunto i valori ottenuti

sono stati ca. 12Kg con olanzapina, 15Kg con aripiprazolo e 19Kg con clozapina. Il confronto tra il REE medio misurato nei pazienti (1295Kcal/die) e quello stimato dalle equazioni di LARN e H-B (1719Kcal/die e 1741Kcal/die) ha evidenziato una sistematica sovrastima del REE predetto rispetto al misurato di ca.400Kcal/die. Tale riduzione del REE, fermo restando l'introito calorico, si traduce in un aumento di ca.1.7Kg in un mese.. Gli esami ematochimici hanno evidenziato, come unico dato con significatività statistica, la differenza nella glicemia a digiuno osservata nei pazienti in terapia con clozapina o aripiprazolo(95mg/dL vs 80mg/dL). **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.** L'aumento ponderale medio associato ad olanzapina e clozapina da noi osservato concorda con quanto riportato in letteratura (si stima infatti che questi farmaci determinino un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ rispetto a quello iniziale). Per quanto riguarda l'aripiprazolo, invece, l'incremento di peso nei nostri pazienti è stato molto maggiore rispetto a quanto ci aspettavamo sulla base dei dati emersi da altri studi(15Kg vs 2Kg): possiamo supporre che in questo caso si sia verificato un selection bias, cioè che l'aripiprazolo sia stato prescritto proprio a quei pazienti che avevano maggiori problemi di peso. Gli studi effettuati allo scopo di studiare l'eventuale riduzione del REE nei pazienti in terapia con SGA non sono numerosi, ma giungono a risultati analoghi al nostro. I risultati forniti dall'analisi statistica degli esami di laboratorio evidenziano valori di glicemia a digiuno significativamente minori nei soggetti in terapia con aripiprazolo rispetto a quelli che assumono clozapina, in accordo col maggior rischio diabetogeno di quest'ultima.

In conclusione possiamo affermare che, nonostante le significative ripercussioni su peso e metabolismo, gli SGA rappresentano uno strumento essenziale nel trattamento dei disturbi dello spettro psicotico, risulta quindi poco realistico supporre di fare a meno di questi farmaci nei pazienti che soffrono di tali disturbi. Un approccio razionale al problema è però importante ed è compito del clinico, all'inizio del trattamento, informare i pazienti sui possibili effetti indesiderati, consigliando loro un supporto nutrizionale e psicoeducazionale specifico associato al controllo regolare del peso corporeo, della glicemia e dell'assetto lipidico. Può essere utile, in quei soggetti nei quali il rischio metabolico sia particolarmente elevato e non siano state sufficienti le misure igieniche, valutare l'aggiunta di un farmaco che si sia dimostrato efficace nella riduzione del peso corporeo e nel miglioramento del profilo glucidico e lipidico oppure considerare se sia opportuno lo *switching* ad un antipsicotico con un profilo metabolico più favorevole.

1 INTRODUZIONE.

I farmaci antipsicotici rappresentano uno strumento essenziale per il trattamento delle Psicosi Schizofreniche e dei Disturbi dell'Umore con manifestazioni psicotiche, sia in fase acuta che di mantenimento.

Il crescente utilizzo degli Antipsicotici Atipici o di Seconda Generazione (SGA) nella pratica clinica è stato favorito nel corso degli anni dalla loro minore incidenza e gravità di effetti collaterali di tipo extrapiramidale a breve e lungo termine associata ad una maggiore efficacia nel controllo dei sintomi negativi del disturbo schizofrenico. Tuttavia, proprio il diffondersi su larga scala di queste molecole ha evidenziato la loro associazione con importanti effetti negativi sul profilo metabolico. L'utilizzo degli SGA si accompagna infatti frequentemente allo sviluppo di incremento ponderale anche notevole e di alterazioni a carico del profilo lipidico e della glicemia a digiuno. Tutte queste condizioni determinano un marcato aumento del rischio di sviluppare una condizione dismetabolica complessa nota come Sindrome Metabolica, a sua volta associata ad una aumentata incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari.

Il significativo impatto degli effetti collaterali metabolici degli SGA ha focalizzato negli ultimi anni l'attenzione di ricercatori e clinici, portando ad un rapido proliferare di studi sull'argomento, volti alla ricerca dei meccanismi che mediano l'insorgenza di tali alterazioni e allo sviluppo di metodiche efficaci di prevenzione e gestione dell'obesità e delle complicanze metaboliche.

1.1 Sovrappeso e obesità nella popolazione generale e nei pazienti psichiatrici.

Sovrappeso ed obesità sono in costante aumento nella popolazione generale.

L'attuale definizione di obesità si basa su criteri clinici in funzione del concetto di 'Body Mass Index' (BMI), che corrisponde al rapporto tra peso corporeo (espresso in Kg) e altezza (espressa in metri²). Le recenti linee guida sviluppate dal "National Heart, Lung and Blood Institute" definiscono come "sovrappeso" un BMI variabile tra 25-29.9 Kg/m² e come obesità un BMI >30 Kg/m². L'obesità viene distinta in tre classi: 1) obesità di classe I, per BMI tra 30 e 34.9 Kg/m²; 2) obesità di classe II, per BMI compresi tra 35 e 39.9 Kg/m²; 3) obesità di classe III, per BMI > 40 kg/m².

I dati circa la prevalenza dell'obesità negli USA indicano che circa il 30,4% degli adulti e il 16% dei bambini e degli adolescenti sono obesi. Anche in Europa il problema del sovrappeso ha assunto dimensioni rilevanti. Sovrappeso ed obesità stanno aumentando velocemente, con tassi di obesità fino al 27% negli uomini e al 38% nelle donne. In Italia, secondo le ultime indagini ISTAT (1999), 4 milioni di persone adulte sono obese, con un incremento del 25% rispetto al 1994. Il 33,4% della popolazione adulta è in condizione di sovrappeso, ed il 9,1% è obeso. Tassi di prevalenza più alti vengono riportati nelle indagini condotte dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano: il 50% degli uomini ed il 34% delle donne risultano in sovrappeso, il 18% degli uomini ed il 22% delle donne francamente obeso (Ital Heart J, 2004).

Sovrappeso ed obesità hanno prevalenza ancora maggiore nei pazienti con Disturbo Bipolare, Schizofrenia e Disturbo Schizoaffettivo.

Recenti studi riportano una prevalenza di obesità del 40-60% nei pazienti con diagnosi di Schizofrenia e Disturbo Schizoaffettivo e del 25-30% nei pazienti con Disturbo

Bipolare. In questa popolazione speciale, l'obesità ha un'eziopatogenesi multifattoriale, che comprende fattori genetici e fattori ambientali, legati prevalentemente alle abitudini di vita oltre all'assunzione di farmaci psicotropi. Il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il consumo di alcool, le abitudini alimentari scorrette, possono interagire infatti con fattori genetici e biologici sottesi al disturbo stesso e con le terapie psicofarmacologiche, assunte per periodi di tempo prolungati.

Il sovrappeso e l'obesità hanno importanti ripercussioni sulla salute fisica, comportando un aumentato rischio di morbidità e mortalità per patologie mediche, quali l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, il diabete mellito, iperlipidemia, l'osteoartrite, la calcolosi biliare, le patologie neoplastiche e le disfunzioni endocrine, oltre a determinare un'importante alterazione dell'aspetto fisico che si accompagna a sentimenti di emarginazione e disistima (Price, e coll., 2006). L'incremento ponderale nei pazienti affetti da patologie psichiatriche ha un importante impatto sia sulla durata che sulla qualità della vita. L'obesità si associa infatti ad una maggiore prevalenza di sintomi depressivi, può favorire la tendenza al ritiro sociale e all'isolamento e può compromettere l'aderenza alla terapia. E' stato osservato come il rischio di interruzione della terapia farmacologica sia maggiore nei pazienti obesi e sovrappeso (47% e 39%) rispetto ai pazienti con peso normale, in cui l'incidenza di non compliance è intorno al 25%, con un aumentato rischio di recidive e di cronicizzazione della sintomatologia psicotica (Weiden e coll., 2004).

1.2 La Sindrome Metabolica nella popolazione generale e nei pazienti psichiatrici

La Sindrome Metabolica(SM) è una patologia multifattoriale ed eterogenea, costituita dalla presenza contemporanea di fattori multipli di rischio per lo sviluppo sia del diabete mellito tipo 2 che della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica.

Non esiste ancora oggi una completa unanimità sulla definizione di SM. Nel corso del tempo sono variate le componenti proposte nella definizione della sindrome così come i loro valori di cut-off, accompagnando il dibattito, di vecchia data, sul nome della sindrome stessa: Sindrome Pluri-metabolica (Avogaro e Crepaldi, 1965), Sindrome Metabolica (Haller, 1977), Sindrome X (Reaven, 1988), Quartetto Mortale (Kaplan, 1989), Sindrome dell'Insulino-resistenza (De Fronzo e Ferranini, 1991), Sindrome Dismetabolica (Groop e Orho, 2001).

Le principali definizioni di SM attualmente utilizzate nella pratica clinica e nella ricerca sono quelle della World Health Organization (WHO, 1998), del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3 (ATP 3, 2001), dell' American Association of Clinical Endocrinologist (AACE, 2003) e dell' International Diabetes Federation (IDF, 2005).

WHO, 1998

Diabete, alterata glicemia a digiuno, alterata tolleranza al glucosio, o indice di insulino-resistenza HOMA e almeno due dei seguenti criteri:
<ul style="list-style-type: none">• Rapporto vita/fianchi >0.90 negli uomini o >085 nelle donne• Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL o colesterolo HDL <35 mg/dL negli uomini e <39 mg/dL nelle donne• Escrezione urinaria di albumina >20 μg/min• Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg
Homa: homeostasis model assessment

ATP 3, 2001

Almeno tre dei seguenti criteri:
<ul style="list-style-type: none">• Circonferenza della vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne• Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL• Colesterolo HDL <40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne• Pressione arteriosa $\geq 130/80$ mmHg• Glicemia ≥ 100 mg/dL

AACE, 2003

La diagnosi dipende dal giudizio clinico basato sui seguenti fattori di rischio:
<ul style="list-style-type: none">• Body mass index ≥ 25 Kg/m²• Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL• Colesterolo HDL <40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne• Pressione arteriosa $\geq 135/85$ mmHg• Glicemia tra 110 e 126 mg/dL• Glicemia 2ore post-carico ≥ 140 mg/dL• Storia familiare di diabete di tipo 2, ipertensione o malattie cardiovascolari• Sindrome dell'ovaio policistico• Stile di vita sedentario• Età avanzata• Gruppo etnico con alto rischio di diabete di tipo 2 o malattie cardiovascolari

IDF, 2005

Circonferenza della vita >94 cm negli uomini e >80 cm nelle donne europee (diversi per altri gruppi etnici) e almeno due dei seguenti criteri:

- Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL
- Colesterolo HDL < 40 mg/dL negli uomini e < 50 mg/dL nelle donne o terapia ipolipemizzante
- Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o terapia antipertensiva
- Glicemia > 100 mg/dL o diagnosi di diabete

La fisiopatologia che regola le alterazioni fra le diverse componenti della SM non è ancora del tutto nota. In particolare è tuttora oggetto di studio se la SM riconosca un fattore causale principale come l'insulino-resistenza o l'obesità, oppure costituisca semplicemente un cluster di fattori di rischio associati allo sviluppo di Diabete e di Malattia Cardiovascolare. Da un lato infatti l'insulino-resistenza può costituire un fattore chiave e possibile *primum movens* della SM a cui seguono le altre complicanze metaboliche; dall'altro però le interazioni tra obesità ed insulino-resistenza sono complesse, l'obesità stessa può determinare insulino-resistenza che poi aggrava le conseguenze dell'obesità.

L'obesità è un fattore di rischio maggiore ed indipendente sia per il diabete mellito che per le malattie cardiovascolari e abitualmente precede lo sviluppo di insulino-resistenza. Inoltre l'aumento della prevalenza mondiale di SM viene frequentemente messo in stretta correlazione con l'aumento della prevalenza dell'obesità. Recentemente è stata sottolineata l'importanza della distribuzione del tessuto adiposo nello sviluppo dell'insulino-resistenza. Infatti sono gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo viscerale e drenati all'interno del sistema portale, ad essere ritenuti i principali responsabili nello sviluppo di insulino-resistenza. Tuttavia, anche il tessuto

adiposo sottocutaneo, in modo particolare quello del tronco, sembra avere un ruolo fondamentale nel determinare la SM, in quanto rappresenta un compartimento di grandi dimensioni e sembra essere in relazione ad altri fattori della SM. È stato inoltre studiato con interesse crescente il rapporto tra l'obesità ed altri fattori prodotti da adipociti, quali alcune citochine infiammatorie (TNF α , IL-6), gli acidi grassi non esterificati (NEFA), l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (PAI-1), la leptina, l'adiponectina. Alcuni di questi sono importanti fattori aterogenici.

In conclusione, numerosi fattori di rischio metabolici, quali le adiponectine, che rappresentano mediatori di risposta infiammatoria e sono parametri trombogenici e trombolitici, sono implicati nello sviluppo della SM nei soggetti obesi.

L'epidemiologia della Sindrome Metabolica presenta diverse difficoltà in relazione alla poca uniformità dei diversi criteri diagnostici comunque oggi la sua prevalenza ha assunto proporzioni epidemiche: negli Stati Uniti interessa il 23-24% della popolazione, senza sostanziale differenza fra i due sessi, e cresce con l'aumentare dell'età: meno del 7% tra i 20 e i 30 anni, oltre il 40% dopo i 60 anni. In Europa varia tra un 14% nel nord e un 20% nel centro-sud, con picchi del 34% dopo i 60 anni. Negli Europei adulti non diabetici la prevalenza della SM è del 25%, nei soggetti con diabete di tipo 2 raggiunge l'80%.

I soggetti affetti da Schizofrenia appaiono inoltre particolarmente suscettibili allo sviluppo di sindrome metabolica: si stima che il 35-40% ne sia affetto, con una più alta prevalenza nel sesso femminile (50%) (McEvoy e Coll., 2005). Nello studio CATIE, la Sindrome Metabolica era presente nel 54,2 % delle donne e nel 36,6 % degli uomini (McEvoy e Coll., 2005); altri studi riportano prevalenze ancora maggiori, fino al 63%.

In Europa la Sindrome Metabolica presenta una frequenza quattro volte maggiore nei pazienti affetti da Schizofrenia e disturbo Schizoaffettivo, rispetto alla popolazione generale.

In Italia, la prevalenza di SM nei pazienti con Disturbo Bipolare, è stata stimata del 25.3%, tra i quali a maggiore rischio risultano i pazienti più giovani e gli obesi. Tale valore risulta più alto del 21-22% riportato da studi europei e minore della media USA.

1.3 Antipsicotici atipici ed incremento ponderale: possibili meccanismi

L'introduzione degli SGA nella pratica clinica ha determinato una notevole riduzione degli effetti collaterali di tipo extrapiramidale, di frequente osservazione con gli Antipsicotici Classici, ma parallelamente si è assistito ad un aumento della prevalenza di sovrappeso ed obesità nella popolazione psichiatrica.

In una metanalisi condotta da Allison e Coll. nel 1999 è stata studiata la variazione ponderale dopo dieci settimane di trattamento raccogliendo i dati da 81 articoli che riportavano informazioni circa il cambiamento di peso in pazienti sottoposti a terapia antipsicotica. In totale sono stati valutati 418 pazienti. Considerando che erano presenti 19 tipi di condizione terapeutica(compresi placebo, terapia non farmacologia e polifarmacoterapia) sono state condotte 19 analisi separate. Il placebo era associato ad una riduzione di peso significativa (0, 74 Kg), secondo gli Autori da ascriversi a due motivazioni: in primo luogo si trattava di soggetti in precedente terapia antipsicotica, per cui la rimozione del farmaco poteva aver determinato la perdita del peso indotto dal farmaco stesso; in secondo luogo si trattava di soggetti in fase acuta psicotica, condizione che spesso si associa ad una riduzione dell'apporto alimentare. Tra i farmaci classici, 2 erano associati a diminuzione ponderale: molindone e pimozide, ma in misura non significativa , mentre si aveva un aumento di 3,19 Kg con tioridazina. Tra gli SGA l'aumento di peso variava da un minimo di 0,04Kg per ziprasidone (non significativo) a 4,45 Kg per clozapina.

Reist e Collaboratori, utilizzando i dati provenienti dal National Inpatient Sample, il più ampio database di pazienti ricoverati in strutture ospedaliere degli USA, hanno condotto uno studio longitudinale caso-controllo su pazienti schizofrenici vs pazienti non schizofrenici, dal 1988 al 2002. La prevalenza di obesità durante il periodo di studio è aumentata in entrambi i gruppi considerati, ma in maniera più rilevante nei pazienti

affetti da Schizofrenia (12,6% vs 2,6%). In particolare, un rapido e netto incremento dei tassi di obesità nel gruppo dei pazienti schizofrenici si registrava nel periodo 1991-2002, in concomitanza con l'introduzione e la rapida diffusione degli antipsicotici atipici.

Tuttavia, un aumentato rischio di aumento del peso corporeo è stato precedentemente osservato anche con gli antipsicotici tipici, in particolare a bassa potenza (clorpromazina, tioridazina, mesoridazina). I neurolettici tipici ad alta potenza (aloperidolo e flufenazina) sono stati tradizionalmente considerati come in grado di produrre solo minime variazioni ponderali. In effetti, anche per gli antipsicotici atipici l'entità dell'incremento ponderale non è uguale per tutte le molecole. In una recente meta-analisi condotta da Newcomer, l'incremento ponderale medio dopo un anno di trattamento con antipsicotici atipici in monoterapia, è risultato essere contenuto (circa 1 kg) con aripiprazolo e ziprasidone, poco significativo con amisulpiride (1,5 kg), maggiore con quetiapina e risperidone (2-3 kg) e nettamente più elevato con olanzapina e clozapina (6-10 kg). Lo studio CATIE ha confermato su larga scala questi risultati, con incrementi ponderali più elevati nei gruppi di pazienti trattati con olanzapina (incremento medio mensile di 0,9 kg) e con il 30% dei pazienti che presentavano un aumento $\geq 7\%$ rispetto al baseline. La clozapina è tuttora considerato l'antipsicotico associato al maggiore incremento del peso corporeo. In uno studio condotto su pazienti trattati con dosaggi di clozapina di 500-600 mg/die, è stato osservato, dopo una media di 90 settimane di trattamento, un aumento ponderale del 20% in quasi la metà dei pazienti.

In un tentativo di classificare gli antipsicotici atipici secondo la loro propensione ad indurre incremento ponderale, è stato proposto l'ordine clozapina>olanzapina>risperidone=quetiapina>ziprasidone=aripiprazolo.

I meccanismi responsabili di tale incremento di peso sono conosciuti solo in parte: sappiamo che la regolazione del comportamento alimentare è sottesa da un sistema integrato di segnali che coinvolge sia il SNC che la periferia e di cui fanno parte neurotrasmettitori, neuropeptidi, ormoni e fattori immunitari che agiscono su circuiti neuronali corticali, sottocorticali e periferici. Gli antipsicotici potrebbero interagire con questo sistema a diversi livelli, alterandone l'equilibrio.

La ricerca sulle cause dell'aumento di peso si è mossa in diverse direzioni: com'è intuitivo il primo fattore ad essere considerato è stato l'aumento dell'appetito: gli antipsicotici lo inducono, e sembra dare il contributo maggiore allo sviluppo di obesità. Blouin et Al. hanno esaminato il comportamento alimentare in uno studio caso-controllo tra pazienti schizofrenici trattati con SGA ed individui non schizofrenici sani e sedentari (controlli). La sensazione di appetito è stata valutata prima e dopo una colazione standardizzata per tutti. Tre ore dopo la colazione un rinfresco a buffet è stato offerto ai partecipanti in modo da valutare l'assunzione spontanea di cibo e le preferenze. Sono stati calcolati i quozienti di sazietà (SQs) dopo entrambi i pasti ed il Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) è stato usato per documentare il comportamento alimentare. I pazienti rispetto ai controlli hanno mostrato un grado di fame maggiore dopo la colazione e dopo il buffet, e una maggiore restrizione alimentare cognitiva e suscettibilità alla fame; inoltre la disinibizione nel gruppo di controllo era associata positivamente a fame scatenata da segnali esterni mentre nei pazienti erano principalmente i segnali interni a regolare la suscettibilità alla fame. I pazienti in terapia con SGA sembrano quindi sviluppare alterazioni del comportamento alimentare in risposta ad alterate sensazioni di appetito e aumentata suscettibilità allo stimolo della fame.

Altri studi hanno indagato se gli Antipsicotici possano indurre *craving* per alcuni alimenti. Fell e Coll hanno valutato i distinti effetti del trattamento antipsicotico nella scelta dei macronutrienti nel ratto femmina osservando che solo olanzapina e risperidone determinano variazioni nella scelta dei cibi: inaspettatamente si verifica una preferenza per le proteine rispetto ai grassi. Non è chiaro in che misura questi risultati siano estendibili all'uomo, e in realtà le poche ricerche effettuate ad oggi sull'argomento non riportano differenze qualitative nella composizione della dieta dei pazienti rispetto alla popolazione generale.

La ricerca si è poi mossa in direzione diversa, valutando eventuali variazioni della spesa energetica dell'organismo in pazienti che assumono SGA.

Il consumo energetico totale (*total energy expenditure*, TEE) di un individuo è dato dalla somma di metabolismo basale (*resting energy expenditure*, REE), potere calorico specifico dei cibi (*thermic effect of food*, TEF) e attività fisica. Il TEF rappresenta una piccola porzione del consumo energetico, mentre REE ed attività fisica ne costituiscono il 90%.

Il REE rappresenta il quantitativo di energia speso dall'organismo a riposo e utilizzato per i processi intracellulari e l'attività muscolare ristretta a cuore, muscoli respiratori, muscolatura antigravitaria e movimenti viscerali. La sua misurazione si effettua a digiuno il mattino seguente una notte di sonno.

Il REE di un individuo è influenzato da un gran numero di variabili: età, sesso, fattori antropometrici, nutrizionali ed endocrini come lo stato della tiroide. Uno studio del REE dovrebbe, per quanto possibile, monitorare tutti questi fattori. Le variabili antropometriche rilevanti includono la massa magra metabolicamente attiva (*fat-free mass*, FFM), che è costituita da numerosi tessuti (pelle, ossa, muscolo) ed organi (cuore, fegato, reni, cervello), ed è di primaria importanza per la spesa energetica e

l'utilizzazione dei grassi nei soggetti sani e magri e la massa grassa(*fat mass*, FM). FFM e FM possono essere determinate utilizzando l'analisi dell'impedenza bioelettrica dei tessuti, che offre anche una valutazione dei compartimenti fluidi dell'organismo. Numerose evidenze hanno dimostrato che l'età determina una riduzione del REE secondo molti da mettersi in relazione alla diminuzione della FFM che si verifica col passare degli anni ed allo stile di vita più sedentario. In realtà però uno studio condotto da Klausen B. e Coll. nel 1997 che ha valutato la diminuzione del REE in un campione molto ampio di soggetti di diverse età (n=313) ha dimostrato come esista una diminuzione età-correlata del REE indipendentemente dalla diminuzione della FFM.

Per quanto riguarda le differenze di genere mentre sembra che il sesso non influenzi il metabolismo basale, quando si selezionano soggetti omogenei per peso, BMI e composizione corporea. Nelle donne è stata evidenziata però una correlazione col ciclo mestruale, infatti la spesa energetica è maggiore nella fase luteale rispetto a quella follicolare. Infine in uno studio effettuato su 407 donne di peso normale e di età compresa tra 18 e 75 anni ha dimostrato una diminuzione post-menopausa della FFM e un aumento della FM, accompagnate da una diminuzione del REE.

Sovrappeso ed obesità sono altre condizioni associate ad una riduzione del REE determinando una riduzione della capacità di ossidare i grassi.

Tra i fattori endocrini, oltre allo stato della tiroide, si è osservato un ruolo di adiponectina, leptina(entrambe adipochine secrete dalle cellule adipose) e insulina. Per l'adiponectina, considerato l'ormone a maggior attività insulino-sensibilizzante, è stata scoperta una via metabolica che determina nel muscolo striato l'aumento del numero e della funzionalità mitocondriale(altra fattore condizionante il REE). La leptina invece si è dimostrata in grado di aumentare il metabolismo basale tramite l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi in muscolo scheletrico dei soggetti magri ma non di

quelli obesi, evidenziando la presenza in questi ultimi di uno stato di resistenza periferica alla leptina. L'insulina riduce l'ossidazione degli acidi grassi in tutto il corpo del 63%.

L'attività fisica rappresenta un altro parametro che deve essere tenuto in considerazione, in quanto l'allenamento può aumentare il REE e l'ossidazione dei grassi nei soggetti adulti

Anche la misurazione del REE, che si effettua con la calorimetria indiretta, è influenzata da diverse circostanze: movimenti piccoli o grossolani durante o prima della misurazione possono produrre una sovrastima dello stesso, e questo deve essere tenuto in particolare considerazione nei pazienti con elevati livelli di ansia o in stato psicotico acuto. Altro fattore da considerare è la temperatura dell'ambiente che deve essere circa $22 \pm 1^\circ\text{C}$.

Si tratta quindi di un fenomeno complesso e regolato a diversi livelli, e rispetto all'ampiezza dell'argomento gli studi in letteratura sono poco numerosi e non sono concordi nell'attribuire agli SGA un effetto diretto sul metabolismo basale. Scharpe e Coll hanno reclutato 8 pazienti con diagnosi di schizofrenia che assumevano clozapina da almeno 6 mesi e per ognuno hanno misurato peso, altezza, circonferenza addominale, composizione corporea e REE. Per la misurazione del REE è stata utilizzata la calorimetria indiretta e i valori ottenuti sono stati confrontati a quelli predetti dalle equazioni di Harris-Benedict e Scholfield (HB e S, i metodi usati più comunemente in clinica), Movahedi(M, scelto perché raccomandato dalle recenti linee guida per il trattamento dell'obesità), Owen e Jensen(O e J, utili perché derivate utilizzando la massa magra). Elaborando i risultati con l'analisi di Bland-Altman è emerso che con HB, S ed M la differenza calorica tra predetto e misurato è del 16%, circa 280kcal/die; le equazioni di O e J sono risultate inutilizzabili per questo tipo di popolazione perché si

è osservato un bias sistematico. Si è stimato che una diminuzione di 280kcal/die del metabolismo basale si traduce in un aumento di peso di circa 2,5kg in 10 settimane. Gli Autori sottolineano la necessità di protocolli di misurazione della calorimetria indiretta specifici per persone con disturbi mentali.

A Pisa Mauri e Coll. hanno effettuato un studio caso-controllo reclutando 15 pazienti bipolari in terapia di mantenimento con olanzapina da almeno 6 mesi ed escludendo coloro che presentavano abuso di alcool o sostanze e quelli che avevano comorbidità mediche note per coinvolgere REE e peso; i controlli sani erano 17 soggetti appaiati per età e sesso con i pazienti con anamnesi negativa per disturbi dell'umore e che non assumevano alcuna terapia medica o psichiatrica. A tutti i partecipanti sono stati misurati peso, altezza, BMI e REE. Il *t*-test per dati appaiati ha mostrato differenze significative tra il REE misurato e predetto con le equazioni di Scholfield, Harris-Benedict, LARN e OUR (gli ultimi 2 scelti perché sembrano correlare meglio i valori della popolazione italiana) con il riscontro di REE predetto maggiore del misurato. Per i controlli invece non si sono osservate differenze significative tra predetto e misurato. L'analisi di Bland-Altman ha mostrato una differenza media del REE di 483.38 ± 255.63 kcal/die con una sovrastima del 38.0%(H-B); 397.08 ± 192.38 kcal/die con sovrastima del 31.8%(S); 423.38 ± 191.52 kcal/die con sovrastima del 34%(LARN); 292.47 ± 427.38 kcal/die con sovrastima del 23.5%(OUR). Lo studio ha evidenziato quindi una sistematica sovrastima del metabolismo basale predetto rispetto al misurato nei pazienti ma non nei controlli, gli Autori ne precisano comunque alcune limitazioni: la ridotta numerosità del campione, il fatto che i pazienti fossero in polifarmacoterapia e l'impossibilità di appaiare casi e controlli per BMI.

Un altro studio caso-controllo ha valutato le differenze di REE tra pazienti schizofrenici e controlli, indagando anche la composizione corporea. Sono stati esaminati 30 pazienti

e 17 controlli: il Δ REE è risultato significativamente minore nei pazienti rispetto ai controlli, tale variazione si è osservata anche nei pazienti non sottoposti a terapia farmacologica. I pazienti hanno mostrato anche percentuali significativamente più basse di acqua nella massa magra e di acqua intracellulare. Gli Autori concludono che la diminuzione del REE e delle frazioni di acqua corporea potrebbero suggerire la presenza di un'aberrazione omeostatica nella Schizofrenia che potrebbe essere la chiave per comprendere i disturbi metabolici osservati nella malattia. Si apre quindi una nuova prospettiva del problema, cioè se la diminuzione del metabolismo basale sia causata dai farmaci o faccia parte del disturbo stesso.

Il meccanismo d'azione dei farmaci antipsicotici atipici è mediato dall'interazione con diversi sistemi recettoriali, è quindi necessario, nella ricerca dei meccanismi che sottendono l'aumento di peso, indagare tali fenomeni.

L'aumentato introito calorico, principale responsabile dell'incremento ponderale osservato nei pazienti trattati con antipsicotici atipici, è legato in gran parte all'aumento dell'appetito conseguente all'interazione di queste molecole con i recettori dopaminergici, serotonergici, noradrenergici ed istaminergici, oltre ad una azione specifica sui diversi neuropeptidi coinvolti nella regolazione del comportamento alimentare.

Le molecole a nostra disposizione possiedono un differente profilo di affinità recettoriale, che può risultare nel loro diverso effetto sull'incremento ponderale:

1. Recettori dopaminergici.

Tutti gli antipsicotici sono antagonisti dopaminergici, ed è noto il ruolo inibente della dopamina sul centro della fame. Correlato al blocco D2 è inoltre lo sviluppo di iperprolattinemia durante il trattamento con diversi antipsicotici. L'aumento della prolattina si accompagna ad una alterazione del rapporto estradiolo/androgeni, che,

insieme alla concomitante riduzione del progesterone, promuove l'incremento dell'appetito ed il deposito di grassi soprattutto a livello addominale. L'azione dell'estradiolo nel favorire la riduzione del peso corporeo si esplica mediante diversi meccanismi sia a livello centrale, con la riduzione dell'attività del NPY, sia a livello periferico, con la riduzione dell'attività della lipoproteinlipasi nel tessuto adiposo e della lipogenesi, e con l'aumento della lipolisi e del rilascio di acidi grassi. Studi su ratti adulti femmina supportano il ruolo dell'iperprolattinemia nell'aumento di peso farmaco-indotto, con la dimostrazione che l'obesità indotta da sulpiride è prevenuta dalla contemporanea somministrazione di bromocriptina.

2. Recettori serotoninergici.

Gli antipsicotici atipici interagiscono con diversi sottotipi recettoriali serotoninergici. In particolare l'antagonismo 5HT_{2C} sembra essere il maggiore responsabile nell'incremento dell'appetito. La serotonina è infatti un noto fattore di sazietà; l'aumento della trasmissione serotoninergica determina riduzione dell'introduzione di cibo, in particolare carboidrati, sia nell'uomo che negli animali, ed il suo antagonismo gioca chiaramente un ruolo opposto. Mentre la maggior parte degli antipsicotici atipici sono antagonisti 5HT_{2C} e 5HT_{2A}, l'azione di agonismo parziale mostrata da aripiprazolo può in parte spiegare il suo scarso effetto sul peso corporeo. Per quanto riguarda lo ziprasidone, anch'esso dotato di minimi effetti sul peso, l'alta affinità per gli stessi recettori ma con azione antagonista dovrebbe teoricamente aumentare l'appetito, ma questa azione è probabilmente controbilanciata dall'inibizione della ricaptazione di noradrenalina .

3. Recettori istaminergici.

L'affinità per il recettore istaminergico H1 correla direttamente con l'incremento ponderale associato al trattamento con antipsicotici. Olanzapina e clozapina, dotati della maggiore affinità H1, sono infatti tra gli antipsicotici atipici quelli associati al maggiore incremento ponderale, mentre aripiprazolo e ziprasidone presentano un profilo sul peso particolarmente favorevole. Uno studio più recente (Han M. et al., 2008) ha invece dimostrato come nei ratti trattati con olanzapina, ma non con aripiprazolo o aloperidolo si osservi una down-regulation nell'espressione del recettore H1 a livello dei nuclei arcuato e ventromediale dell'ipotalamo e come questa presenti una correlazione positiva con l'aumento dell'introito calorico e della massa grassa negli animali. Altri studi riportano, inoltre, un effetto facilitante la trasmissione istaminergica attraverso il blocco dei recettori 5HT2 da parte soprattutto di risperidone e clozapina.

4. Interazioni con altri neuropeptidi e citochine.

Un vasto numero di neuropeptidi e citochine intervengono nel bilancio energetico sia a livello centrale che periferico. Recenti studi esaminano l'interazione degli antipsicotici atipici con alcune di queste proteine, tra cui insulina, leptina, grelina, il neuropeptide Y (NPY), il tumor necrosis factor α (TNF- α). La leptina è un peptide rilasciato dal tessuto adiposo che agisce come un segnale di sazietà e di regolazione del peso corporeo interagendo con recettori localizzati a livello ipotalamico, e la cui concentrazione plasmatica è direttamente proporzionale alla quantità di massa adiposa presente nell'organismo. I suoi livelli aumentano con l'aumentare del peso corporeo. Diversi studi indicano come la leptina, così come altre citochine quali il TNF- α , possano avere anche un ruolo attivo nell'aumento del peso corporeo associato ai farmaci antipsicotici. Aumentate concentrazioni di questi peptidi sono state rilevate durante il trattamento con

clozapina ed olanzapina; il fatto che, nonostante gli alti livelli di leptina, i pazienti continuassero ad aumentare di peso, suggerisce un mancato funzionamento del feedback inibitorio tra leptina e NPY. Sono state osservate rapide variazioni della concentrazione della leptina in concomitanza dell'inizio e dell'interruzione della terapia con clozapina, ed è stato rilevato un andamento non parallelo di leptina e BMI durante il trattamento con olanzapina. Non è tuttavia ancora chiaro se le variazioni della leptina siano secondarie all'incremento ponderale oppure una disfunzione primaria indotta dagli antipsicotici atipici. Un altro sistema candidato nell'incremento ponderale indotto dagli antipsicotici atipici sembra essere quello legato al $\text{TNF-}\alpha$, che è noto interagire con il metabolismo lipidico, glucidico e proteico, ed è considerato il sistema coinvolto in maniera critica nell'incremento ponderale indotto dagli antidepressivi triciclici. Aumentati livelli del $\text{TNF-}\alpha$ e del suo recettore solubile sono presenti nei soggetti obesi, e diminuiscono in seguito alla perdita di peso.

Studi recenti hanno infine esplorato l'eventuale relazione tra gli antipsicotici atipici e la grelina, ormone secreto dalle cellule della mucosa gastrica che partecipa alla regolazione dell'omeostasi energetica con una funzione oressigena, e, in particolare, promuovendo l'inizio del pasto. I risultati finora ottenuti necessitano di ulteriori approfondimenti, tuttavia, da uno studio caso-controllo condotto da Esen-Danaci e Coll si è osservato che i pazienti, trattati con diversi antipsicotici (olanzapina, risperidone, quetiapina o amisulpride in monoterapia da almeno un anno) presentavano livelli sierici più elevati di grelina, con l'eccezione dei soggetti trattati con amisulpride.

Un campo di ricerca in progressivo sviluppo è rappresentato dalla farmacogenetica. In particolare, sono stati indagati i polimorfismi funzionali delle regioni promoter dei geni per il recettore 5-HT_{2C} e per la leptina, e la loro relazione con l'incremento ponderale indotto dagli antipsicotici atipici. La maggior parte degli studi sono stati condotti su

pazienti schizofrenici trattati con olanzapina. Tra i recenti, uno studio su pazienti con schizofrenia ospedalizzati, in trattamento con risperidone, ha analizzato le varianti genetiche dei 10 geni considerati maggiormente coinvolti (i recettori 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, D1, D2, D3 e α 1-adrenergici, il BDNF ed il citocromo 2D6), confermando che il polimorfismo 759-C/T risulta quello più associato ad un maggior incremento di peso. Uno studio precedente su soggetti al primo episodio psicotico e drug-naive, seguiti per 10 mesi in trattamento con olanzapina, ha dimostrato che il polimorfismo 759-C/T del recettore 5HT2 ed il polimorfismo 2548A/G della leptina sono significativamente associati con l'aumento del peso corporeo nel lungo termine, e ha suggerito che il ruolo della leptina nella regolazione del peso corporeo potrebbe essere in parte mediato dal recettore 5HT2A. E' stato inoltre ipotizzato che la predisposizione di alcuni soggetti a sviluppare un eccessivo incremento ponderale in corso di terapia farmacologica con antipsicotici atipici possa essere anche determinata dal polimorfismo del gene per il recettore della leptina, e che ci possa essere una relazione tra il polimorfismo del recettore alfa-2-adrenergico e l'entità dell'incremento ponderale.

1.4 Antipsicotici e profilo glucidico

Oltre all'incremento ponderale, i farmaci antipsicotici, ed in particolare gli antipsicotici atipici, sono associati allo sviluppo di complicanze a carico del metabolismo lipidico e glucidico.

Anche se alterazioni nel metabolismo glucidico, in particolare alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG: glicemia a digiuno 100-125mg/dl), sono state descritte nei pazienti psicotici prima dell'introduzione degli antipsicotici (Kasanin, 1926), l'introduzione di questi farmaci è stata associata non solo all'aumento non solo di IFG ma anche di alterata tolleranza glucidica (*impaired glucose tolerance*, IGT: glicemia 140-199mg/dl dopo 2 ore da OGTT, curva da carico glucidica), esacerbazione di preesistente diabete di tipo 1 e 2 (glicemia a digiuno >125mg/dl e/o glicemia >199mg/dl dopo 2 ore da OGTT), diabete di nuova insorgenza e chetoacidosi diabetica.

La forza di questa associazione è diversa a seconda della molecola presa in considerazione, risulta più stretta e consistente con clozapina ed olanzapina rispetto a risperidone e quetiapina, mentre aripiprazolo, ziprasidone e amisulpride sembrano avere un profilo metabolico neutro.

La prevalenza di diabete mellito di tipo II e di disordini metabolici è significativamente più alta nei pazienti affetti da disturbi psichiatrici cronici, come disturbi dello Spettro Schizofrenico e disturbi dell'umore, rispetto alla popolazione generale. Uno studio retrospettivo di coorte condotto da Buse ha riportato una prevalenza di diabete nei pazienti affetti da Schizofrenia di oltre il 20%, ovvero tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale, senza significative differenze nel confronto tra antipsicotici atipici e tipici. L'azione diabetogena degli antipsicotici è stata del resto individuata sin dall'inizio del loro utilizzo in psichiatria. L'associazione tra clorpromazina e

iperglicemia viene già descritta nel 1955, ovvero solo cinque anni dopo la sua introduzione nella pratica clinica.

Come ho già accennato, gli effetti delle diverse molecole sul metabolismo glucidico presentano un'ampia variabilità. Nello studio di Buse, il più alto rischio di diabete viene riportato con clozapina ed olanzapina ed è minore con quetiapina e risperidone, mentre amisulpiride, ziprasidone e aripiprazolo non sono associati ad un rischio maggiore rispetto agli antipsicotici tipici. Questi dati trovano ampie conferme in letteratura. Wu *et Al.* hanno valutato in 120 pazienti al primo episodio di Schizofrenia gli effetti sul metabolismo glucidico del trattamento con clozapina, olanzapina, risperidone o amisulpiride. Gli Autori hanno osservato come, dopo 8 settimane di trattamento si fossero verificati incrementi nei livelli di IRI (indice di resistenza insulinica), insulinemia e peptide-c (questi ultimi ad indicare la presenza di iperinsulinismo secondario alla ridotta sensibilità insulinica). Tali incrementi erano sensibilmente maggiori nei soggetti che avevano assunto clozapina e olanzapina. Stranamente invece i valori di glicemia a digiuno non riportavano variazioni significative. In un altro studio su 26 pazienti al primo episodio psicotico e drug naive, il 15% di essi presentava valori di glicemia a digiuno e insulinemia significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dai parametri antropometrici e dai fattori legati allo stile di vita. (Ryan e Coll., 2004). In questi due studi però è bene sottolineare come non è da escludersi che si sia verificata una sovrastima del grado di iperglicemia e insulinoresistenza dovuta all'effetto dell'ipercortisolemia, che si sviluppa durante la fase acuta di una malattia.

In una meta-analisi volta a quantificare la relazione tra i vari antipsicotici atipici ed il rischio diabetogeno, Newcomer riporta, nel confronto con gli antipsicotici convenzionali e con la condizione di non trattamento, un rischio significativamente

aumentato di sviluppo di diabete mellito solo per clozapina e olanzapina. La prevalenza di diabete durante il trattamento con clozapina in monoterapia risulta del 36,6% in uno studio naturalistico a 5 anni su pazienti dello spettro schizofrenico (Henderson, 2000, 2005).

Negli ultimi anni l'attenzione di molti studiosi si è focalizzata sulla *metabolic safety* dimostrata da aripiprazolo.

Un'analisi di studi controllati con aripiprazolo in pazienti schizofrenici, della durata media di 4-6 settimane, ha riportato variazioni dei valori della glicemia a digiuno sovrapponibili a quelle del gruppo trattato con placebo (Kroeze e Coll., 2003). Risultati analoghi sono stati trovati in uno studio controllato di 26 settimane (Reynolds e Coll., 2002) e su pazienti con Disturbo Bipolare I (Keck e Coll., 2004).

Altri studi hanno poi valutato se aripiprazolo sia in grado di determinare la regressione, o quantomeno il miglioramento, delle alterazioni provocate da farmaci maggiormente diabetogeni, quali olanzapina e clozapina. Ad esempio De Hert e Coll in un studio prospettico su 31 pazienti con diagnosi di Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo hanno monitorato le variazioni del metabolismo glucidico per un periodo di 3 mesi dall'inizio della terapia con aripiprazolo. Ogni paziente è stato sottoposto ad uno screening laboratoristico completo e ad un test da carico con 75g di glucosio *per os* al tempo 0, a 6 settimane e a 3 mesi dall'inizio della terapia con aripiprazolo. Dei 31 soggetti, 2 avevano iniziato il trattamento antipsicotico con aripiprazolo mentre gli altri 29 avevano precedentemente assunto altri SGA; a 7 di loro era stato diagnosticato diabete mellito di recente insorgenza e 6 avevano sviluppato IFG o IGT durante i precedenti trattamenti antipsicotici. Già a 6 settimane erano presenti miglioramenti nel metabolismo glucidico. A 3 mesi tutti e 7 i casi di diabete erano regrediti, di questi 6 pazienti avevano un OGTT completamente normale e 1 aveva IFG. Nei 6 pazienti con

alterazioni IFG o IGT si era verificata la normalizzazione dei valori glicemici. Nei pazienti con valori normali al baseline erano rimasti stabili. Le variazioni osservate erano simili sia nei pazienti in monoterapia che in quelli in cui l'aripirazolo veniva assunto in combinazione con un altro antipsicotico, questo suggerisce che il miglioramento dei parametri metabolici l'introduzione dell'aripirazolo non possa essere spiegato solo con l'interruzione del precedente trattamento antipsicotico. Inoltre questo dato potrebbe tradursi in un'interessante opportunità terapeutica in quei pazienti resistenti alle terapie nei quali è necessaria la prescrizione di clozapina, nonostante i deleteri effetti metabolici. Tra le limitazioni dello studio si deve considerare la durata di soli 3 mesi, l'evoluzione favorevole dei parametri metabolici richiederebbe conferme piu' a lungo termine, comunque un gran numero di trials afferma che il profilo metabolico determinato dall'aripirazolo persiste almeno per un anno.

Non tutti però sono giunti a conclusioni così incoraggianti circa l'impatto metabolico dello switching terapeutico ad aripirazolo. Uno studio pilota condotto a Stanford da Kim e Coll su 15 soggetti schizofrenici (dei quali il 73% era insulino-resistente e il 47% diabetico o con IFG) ha evidenziato come, dopo 4 mesi di terapia con aripirazolo, non si fossero verificati significativi miglioramenti dei parametri metabolici concludendo perciò che il solo switching ad aripirazolo non migliora le anomalie metaboliche sviluppate durante precedenti trattamenti antipsicotici. L'aripirazolo inoltre è legato all'insorgenza di un caso di chetoacidosi diabetica verificatosi in una donna afro-americana di 34 anni 3-4 giorni dopo l'inizio della terapia; è quindi importante, quando si cominci un regime terapeutico con questo farmaco, istruire il paziente al riconoscimento di sintomi indicativi quali malessere generalizzato, nausea e vomito.

Fin dall'introduzione degli antipsicotici atipici sono stati descritti numerosi casi di insorgenza di diabete mellito e di chetoacidosi diabetica. In particolare

dall'introduzione degli antipsicotici atipici sono stati pubblicati 27 case report di diabete di nuova insorgenza con clozapina, 39 con olanzapina, 4 con risperidone e 3 con quetiapina. Nella maggior parte dei pazienti, l'iperglicemia era insorta entro le prime 6 settimane dall'inizio della terapia; in 2 pazienti, di cui uno con severa iperglicemia e l'altro con chetoacidosi, l'iperglicemia era comparsa entro la prima settimana. Inoltre, la maggior parte dei nuovi casi di disturbi dell'omeostasi glucidica erano reversibili dopo l'interruzione del farmaco antipsicotico.

Nella gran parte degli studi in letteratura è evidente come l'insorgenza del diabete avvenga quasi sempre entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia, e come spesso sia evidente una stretta relazione temporale tra la comparsa e la remissione dell'iperglicemia e l'inizio e l'interruzione della terapia. Inoltre, non necessariamente si associa ad un sostanziale incremento ponderale o ad obesità.

L'incremento ponderale pertanto non è in grado di spiegare tutte le alterazioni metaboliche osservate durante il trattamento con antipsicotici atipici.

Sebbene il rischio di iperglicemia o diabete conclamato durante la terapia con antipsicotici atipici sia frequentemente correlato in maniera significativa con l'entità dell'incremento ponderale indotto dalle diverse molecole, una minoranza di pazienti sviluppa alterazioni del metabolismo glucidico indipendentemente da variazioni del peso corporeo.

A sostegno dell'ipotesi di un effetto diretto degli antipsicotici atipici sulla resistenza insulinica, non mediato dall'aumento del peso corporeo, sono i risultati riportati da Henderson e Collaboratori, ottenuti con un test di tolleranza glucidica intravenoso su pazienti cronici, non obesi e non diabetici, trattati con clozapina, olanzapina o risperidone. E' stato suggerito inoltre che l'aumento degli acidi grassi liberi in corso di

trattamento con gli antipsicotici atipici possa essere un meccanismo d'azione per l'induzione della resistenza insulinica non mediato dall'incremento ponderale.

Wu e Coll. hanno messo a confronto pazienti obesi psichiatrici e non e soggetti normali sani e valutato se esistano differenze metaboliche tra l'obesità non psichiatrica(OB) e quella psichiatrica(OBP). Gli OBP erano in trattamento con clozapina. Rispetto ai soggetti normali, l'insulinemia e l'indice HOMA(homeostasis model assessment; un'indice di resistenza insulinica) erano sensibilmente maggiori negli obesi, psichiatrici e non. Nonostante i parametri antropometrici di OB e OBP fossero simili, in questi ultimi l'indice vita/fianchi, i livelli di insulina e l'indice HOMA erano significativamente maggiori, mentre il colesterolo totale, il colesterolo LDL, il rapporto TC/HDL e la sensibilità insulinica erano minori che negli OB. Gli Autori concludono quindi che nei soggetti obesi e psichiatrici l'omeostasi insulinica e il profilo lipidico sono piu' compromessi che in quelli solamente obesi.

Queste ed altre osservazioni, oltre all'evidenza della precoce insorgenza del diabete, della normalizzazione dell'iperglicemia dopo l'interruzione della terapia e del suo ripresentarsi con la reintroduzione del farmaco, contribuiscono a sostenere l'ipotesi che i farmaci antipsicotici atipici possano avere un effetto diretto sulla sensibilità all'insulina o sulla secrezione da parte delle cellule pancreatiche, sebbene quest'ultimo dato non sia concorde in tutti gli studi.

In uno studio prospettico di 8 settimane condotto da Ebenbichler, è stato osservato un incremento significativo dell'indice di resistenza insulinica durante il trattamento con olanzapina, e nessuna alterazione della funzione secretoria delle cellule β pancreatiche. Anche su soggetti sani la somministrazione di olanzapina e risperidone non ha avuto effetti sulla secrezione insulinica pancreatica.

Negli studi più recenti sull'alterazione del metabolismo glucidico indotto dagli antipsicotici viene misurata l'emoglobina glicata, indicativa delle variazioni glicemiche nei 3 mesi precedenti alla sua determinazione. Durante il trattamento con antipsicotici atipici si osservano comunemente significativi incrementi dei valori di emoglobina glicata, anche in assenza di modificazioni della glicemia basale. Questo suggerisce la necessità di uno screening più serrato del metabolismo glucidico, che non può essere effettuato solamente con la misurazione random della glicemia a digiuno.

1.5 Antipsicotici e profilo lipidico.

La terapia con antipsicotici atipici e tipici a bassa potenza, è associata allo sviluppo di alterazioni del metabolismo lipidico. L'alta prevalenza di dislipidemia nella popolazione generale e l'eterogeneità riscontrata frequentemente nella sua definizione, rende in realtà più difficile trarre conclusioni definitive sull'effetto dei farmaci sul metabolismo lipidico. La dislipidemia, che comprende ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia totale ed LDL e bassi livelli di colesterolo HDL, costituisce una delle componenti della Sindrome Metabolica e rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e per il diabete.

Koro e Collaboratori riportano per l'olanzapina un rischio di sviluppare dislipidemia quasi 4 volte maggiore rispetto alla condizione di non trattamento con antipsicotici, ed oltre 3 volte maggiore rispetto agli antipsicotici tipici. Più recentemente, i risultati dello studio CATIE hanno mostrato che il rischio maggiore di dislipidemia è associato alla terapia con olanzapina. L'effetto della terapia con clozapina a lungo termine è stato esaminato in uno studio di follow-up di 12 mesi su 50 pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. I valori plasmatici dei trigliceridi sono aumentati in maniera significativa durante il trattamento con clozapina, e alla fine dello studio 19 pazienti presentavano ipertrigliceridemia rispetto a 7 pazienti al baseline. La variazione dei livelli plasmatici dei trigliceridi era significativamente associata ad un aumento del peso corporeo. Alla fine del periodo di studio si osservava anche un aumento significativo della colesterolemia totale. Sono numerosi gli studi condotti sull'associazione tra antipsicotici atipici e iperlipidemia. Citando alcuni tra i più recenti, uno studio prospettico della durata di 14 settimane su 157 pazienti con Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo, randomizzati a terapia con clozapina,

olanzapina, risperidone o aloperidolo, evidenzia un incremento del valore medio della colesterolemia totale nel gruppo trattato con clozapina. L'aumento della colesterolemia correla in maniera significativa con l'incremento del peso corporeo avvenuto durante il periodo di trattamento, ed è indipendente dai valori della colesterolemia e del peso corporeo misurati al baseline. Risultati analoghi vengono riportati nello studio, già citato, di Rubio e Collaboratori, dove i pazienti trattati con olanzapina e clozapina, in monoterapia per un periodo da 1 a 3 anni, presentavano un rischio di comparsa di ipertrigliceridemia significativamente maggiore rispetto ai pazienti in terapia con risperidone.

Un recente studio prospettico ha confrontato l'effetto di clozapina, olanzapina, risperidone e sulpiride sul metabolismo lipidico in pazienti con schizofrenia al primo episodio psicotico, al baseline e dopo 8 settimane di trattamento. Il gruppo dei pazienti trattati con clozapina e olanzapina mostravano un incremento significativo dei valori di trigliceridemia e colesterolemia.

Un solo studio indaga la correlazione tra i livelli plasmatici di trigliceridi ed insulina e le concentrazioni sieriche di clozapina ed olanzapina, ed ha riscontrato una correlazione positiva tra questi parametri metabolici e, rispettivamente, la concentrazione plasmatica della clozapina ed il rapporto tra olanzapina ed il suo metabolita N-demetilolanzapina, che avrebbe un effetto metabolico opposto rispetto alla molecola primaria.

Gli studi condotti sul trattamento con olanzapina, concordano nell'attribuire al farmaco un profilo lipidico sfavorevole ed un rischio di iperlipidemia, in particolare di ipertrigliceridemia, significativamente superiore agli antipsicotici tipici ed al placebo. Solo l'ipertrigliceridemia, nella maggior parte degli studi, risulta correlata in maniera significativa con l'aumento del peso corporeo, mentre questa correlazione non si osserva per l'ipercolesterolemia.

In uno studio comparativo su antipsicotici tipici ed atipici, Wirshing ha riscontrato la presenza di ipertrigliceridemia nel 56% dei pazienti trattati con clozapina, nel 39% con olanzapina, nel 21% con risperidone, in nessuno dei pazienti in trattamento con alogoperidolo e nell'8% di quelli trattati con flufenazina. I soggetti che assumevano clozapina e olanzapina presentavano inoltre valori più bassi di colesterolo HDL e valori significativamente più elevati di colesterolo totale rispetto ai pazienti trattati con risperidone e flufenazina.

E' stato inoltre osservato come le alterazioni del metabolismo lipidico siano evidenziabili precocemente durante il trattamento con olanzapina e clozapina, già dopo 4 settimane.

I dati finora a disposizione sull'aripirazolo e sullo ziprasidone riportano un profilo metabolico favorevole per entrambe le molecole.

In pazienti che hanno riportato iperlipidemia durante il trattamento con antipsicotici atipici, diversi, lo switching ad aripirazolo può favorire la normalizzazione dei valori plasmatici di trigliceridi e colesterolo. In uno studio open-label di 52 settimane con aripirazolo e olanzapina, i valori dei trigliceridi plasmatici, simili al baseline nei due gruppi di trattamento (137 mg/dl vs 128 mg/dl), risultavano significativamente aumentati alla fine dello studio nei pazienti trattati con olanzapina (incremento medio di 29,8 mg/dl vs 0,6 mg/dl). Sembra pertanto che la disregolazione lipidica non sia un effetto di classe degli antipsicotici atipici, ma sia piuttosto correlata alla specifica molecola utilizzata.

Un recente case report su un paziente in trattamento con olanzapina per 2 anni, suggerisce come non ci sia un'associazione tra l'ipertrigliceridemia indotta dal farmaco e l'obesità. Dopo 3 settimane dall'interruzione della terapia, è stata infatti osservata in

questo paziente la remissione dell'ipertriglicemia, mentre l'incremento ponderale risultava persistente.

La reversibilità dell'iperlipidemia indotta dagli antipsicotici atipici viene dimostrata in uno studio di switching a ziprasidone in pazienti trattati con antipsicotici atipici diversi per almeno 3 mesi. L'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia indotti dalla precedente terapia si riducevano a valori di normalità entro le prime sei settimane dallo switch, in assenza di riduzione del peso corporeo. In un precedente studio, il trattamento con ziprasidone si accompagnava ad una riduzione significativa dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi, senza variazioni del peso corporeo e della glicemia.

1.6 Antipsicotici e ipertensione.

La correlazione tra l'insorgenza di ipertensione arteriosa e l'utilizzo dei farmaci antipsicotici atipici è stata poco indagata in letteratura. I farmaci antipsicotici sono generalmente associati allo sviluppo di ipotensione ortostatica, legata all'azione antagonista sui recettori $\alpha 1$ -adrenergici, con effetti maggiori a carico della pressione arteriosa sistolica rispetto a quella diastolica. I dati finora a disposizione indicano come gli antipsicotici atipici non determinino un aumentato rischio di insorgenza od aggravamento di ipertensione arteriosa, ad eccezione della clozapina e di alcuni case reports con aripiprazolo e ziprasidone. In uno studio di Gupta e collaboratori su pazienti trattati con clozapina, è stato osservato un aumento dei valori pressori dopo una settimana di trattamento, reversibile con l'interruzione della terapia. Altri studi non hanno invece rilevato differenze significative del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa nei pazienti trattati con clozapina rispetto a quelli trattati con antipsicotici tradizionali (4,1% vs 5,3%). Inoltre, uno studio di Fontaine ha osservato che l'insorgenza di ipertensione arteriosa era strettamente correlata con l'incremento ponderale che si verificava durante il trattamento con gli antipsicotici atipici. Il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa va pertanto valutato nell'ambito di un consapevole monitoraggio degli effetti metabolici degli antipsicotici atipici e del rischio cardiovascolare associato, in particolare nelle prime fasi del trattamento e nei pazienti a maggiore rischio, ovvero nei soggetti con una storia personale o familiare di ipertensione o con valori di pressione arteriosa borderline .

2.SCOPO DELLA TESI

Scopo di questo studio è determinare se, tra i meccanismi responsabili dell'aumento di peso nei pazienti in trattamento con SGA, possa esservi una diminuzione del metabolismo basale. È stato reclutato un campione di pazienti con disturbi dello spettro psicotico in terapia farmacologia complessa. Sono stati selezionati pazienti in trattamento con antipsicotici atipici ed in monoterapia relativamente all'antipsicotico, i soggetti sono stati scelti in modo che fossero appaiabili per età e sesso e sono stati esclusi coloro che presentavano patologie mediche note come causa di riduzione del consumo energetico. L'ipotesi di base era determinare se osservasse in questi soggetti una riduzione del metabolismo basale rispetto a quello predetto in base ad età, sesso e caratteristiche antropometriche dalle equazioni della LARN e di Harris-Benedict. Tale riduzione del consumo energetico dell'organismo potrebbe essere imputabile all'assunzione degli SGA e rappresentare uno dei meccanismi responsabili dell'aumento di peso.

Come obiettivo secondario ci siamo proposti di stratificare alcuni antipsicotici sulla base dei loro effetti metabolici.

3.MATERIALE E METODO

3.1 Soggetti

Il campione totale è costituito da 34 pazienti in trattamento psicofarmacologico ed in monoterapia relativamente all'antipsicotico, reclutati presso l'Ambulatorio ed il Day-Hospital della Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa. I pazienti sono stati sottoposti ad un colloquio clinico con finalità diagnostiche secondo i criteri del DSM-IV. Sono stati registrati i dati demografici ed antropometrici, il trattamento farmacologico e la gravità del disturbo. Sono stati inoltre rilevati i parametri ematochimici (glicemia a digiuno, colesterolemia totale, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, trigliceridemia) e la pressione arteriosa. Si sono indagate poi le abitudini voluttuarie (fumo, consumo di alcolici), l'eventuale uso di sostanze, l'attività fisica e l'adozione o meno di un regime alimentare controllato.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: (1) pazienti di entrambi i sessi di età compresa tra i 18 e i 70 anni, con diagnosi di Disturbo Bipolare con sintomi psicotici, Disturbo Schizoaffettivo o Schizofrenia; (2) pazienti in trattamento con olanzapina, clozapina o aripirazolo ed in monoterapia relativamente all'antipsicotico; (3) pazienti in grado di comprendere e firmare un consenso informato scritto relativo alle procedure dello studio.

Sono stati esclusi preventivamente i pazienti con patologie internistiche non stabilizzate o con patologie note come causa di riduzione del REE.

3.2 Strumenti

I pazienti sono stati valutati con i seguenti strumenti:

- (1) Clinical Global Impression (CGI) (Guy W., 1976)(139) per la valutazione dell'andamento clinico. La CGI è una scala in eterosomministrazione che ha lo scopo di valutare il rapporto rischio/beneficio del trattamento in pazienti psichiatrici, valutando ripetutamente nel corso del trattamento la gravità della malattia, le sue variazioni nel tempo e l'efficacia terapeutica, cioè il rapporto fra effetto terapeutico ed effetti indesiderati. La valutazione consiste di tre item: Gravità di Malattia, Miglioramento Globale e Indice di Efficacia, ed è una scala applicabile in tutti i disturbi psichiatrici.
- (2) Calcolo dell'Indice di Massa Corporea (BMI) per la valutazione dell'andamento del peso corporeo. L'indice di massa corporea, o indice di Quetelet, è un metodo indiretto per la valutazione del grasso corporeo. Si ottiene dividendo il peso corporeo, espresso in kg, per il quadrato dell'altezza espressa in metri. Sovrappeso ed obesità sono stati definiti secondo le correnti linee guida sviluppate dal "National Heart, Lung and Blood Institute". Il sovrappeso è definito da un BMI di 25-29.9 Kg/m², l'obesità da un BMI >30 Kg/m². L'obesità è ulteriormente distinta in classe I per un BMI di 30-34.9 Kg/m², classe II per un BMI di 35-39.9 Kg/m² classe III per un BMI maggiore di 40 kg/m².
- (3) Rilevamento dei seguenti parametri metabolici: glicemia basale, trigliceridemia, colesterolemia totale, HDL e LDL.
- (4) Misurazione del metabolismo basale attraverso la calorimetria indiretta (Calorimetro VO2000®: MedGem; Healthe Tech, Inc., Golden, CO, USA). Il termine calorimetria significa letteralmente misura del calore e attraverso la calorimetria indiretta è possibile valutare la spesa energetica dell'organismo come effetto di reazioni biochimiche che avvengono al suo interno tramite la misurazione delle variazioni delle concentrazioni di

O₂ e CO₂ nei gas respiratori. Il principio di base è che l'organismo ricava energia mediante l'ossidazione dei substrati energetici contenuti negli alimenti in reazioni stechiometriche conosciute in cui è consumato O₂ e sono prodotte CO₂ ed energia: conoscendo il valore calorico di un litro di O₂ (V.C.O₂) ed il consumo di O₂ in un determinato periodo di tempo, si potranno calcolare le quantità di calore (calorie) e di energia (joules) prodotte nella medesima unità di tempo. Ad ogni litro di O₂ consumato corrispondono 4.82kcal.

(5)Equazioni della LARN e di Harris-Benedict. Si tratta di due equazioni ampiamente utilizzate nella pratica clinica allo scopo di predire il metabolismo basale atteso in un individuo sulla base di età, sesso e fattori antropometrici.

Formule della LARN

Uomo 18-29aa.: $15.3 \cdot \text{Kg} + 679$ Donna 18-29aa.: $14.7 \cdot \text{Kg} + 496$

Uomo 30-59aa.: $11.6 \cdot \text{Kg} + 879$ Donna 30-59aa.: $8.7 \cdot \text{Kg} + 829$

Formule di Harris-Benedict

Uomo: $655 + (9.6 \cdot \text{kg di peso}) + (1.8 \cdot \text{cm di statura}) - (4.7 \cdot \text{l'età})$

Donna: $66 + (13.7 \cdot \text{kg di peso}) + (5 \cdot \text{cm di statura}) - (6.8 \cdot \text{l'età})$

3.3 Analisi statistiche

I dati raccolti sono stati registrati in un database costruito appositamente, organizzati ed esportati in un formato standard pronto ad essere elaborato in SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 9.0, 1997).

Le analisi utilizzate per l'elaborazione delle variabili socio-demografiche, antropometriche, diagnostiche e farmacologiche sono stati analizzate con test statistici generali per la determinazione degli indici di tendenza centrale e della significatività nella differenza tra campioni (T test di Student, analisi di varianza).

Il confronto tra i valori di metabolismo basale predetti dalle equazioni della LARN e di Harris-Benedict e misurati attraverso la calorimetria indiretta è stato effettuato con il Paired Sample T-Test, per dati appaiati.

4.RISULTATI

4.1 Caratteristiche socio-demografiche e diagnostiche del campione.

Il campione è costituito da 34 pazienti affluiti presso l'Ambulatorio ed al Day-Hospital della Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa. Si tratta di pazienti in terapia farmacologica complessa, ma in monoterapia relativamente all'antipsicotico. La maggioranza del campione è costituito a pazienti di sesso femminile (n=21). L'età media del campione è di anni 35.18, con $SD \pm 8.57$ (min=21; max=51); l'età media delle donne è di 36.0 anni ($SD \pm 9.60$), mentre quella degli uomini è di 33.85 anni ($SD \pm 6.73$), non si evidenziano differenze significative tra i due valori di età (Chi-Square).

Le caratteristiche socio-demografiche del campione sono descritte nella tabella 1.

Tabella 1: caratteristiche socio-demografiche del campione.

	<i>Pazienti</i>
<i>Stato civile</i>	
Celibe/Nubile	21
Coniugato/a	10
Divorziato/a	3
<i>Scolarità</i>	
Licenza elementare	3
Medie inferiori	13
Medie superiori	14
Università	4
<i>Lavoro</i>	
Occupato	17
Disoccupato	17
<i>Provenienza</i>	
Urbana	23
Suburbana	11

21 pazienti risultano non sposati, 10 sono coniugati, 3 separati o divorziati. Per quanto riguarda la provenienza 23 pazienti abitano in zone urbane e 11 in zone suburbane o

rurali. La scolarità è così distribuita: 4 pazienti hanno conseguito una laurea, 14 il diploma di scuola media superiore, 13 un titolo di scuola media inferiore, 3 non hanno invece proseguito gli studi oltre le scuole elementari; 17 pazienti hanno un lavoro retribuito, 17 sono disoccupati o da casalinghe.

Per quanto riguarda le caratteristiche diagnostiche del campione, 23 pazienti presentano una diagnosi di Disturbo Bipolare I, 11 invece hanno un Disturbo dello Spettro Schizofrenico(8 presentano il Disturbo Schizoaffettivo e 3 la Schizofrenia). Solamente 3 soggetti presentano un disturbo di Asse I in comorbidità con il disturbo indice: 2 hanno una Diagnosi di Disturbo Ossessivo-Compulsivo e 1 di Fobia Sociale. In 31 pazienti è stata valutata la gravità della malattia attraverso la CGI, indicando con punteggi crescenti le situazioni di gravità maggiore:

1= Normale (assenza di malattia psichica)

2= Solo marginalmente ammalato

3= Lievemente ammalato

4= Moderatamente ammalato

5= Notevolmente ammalato

6= Gravemente ammalato

7= È tra i pazienti più gravi

Il punteggio medio del campione è risultato 3.81 (min=2, max=5; $SD \pm 0.65$) e, paragonando i 2 gruppi diagnostici, Disturbo Bipolare I e Disturbo dello Spettro Schizofrenico, i valori medi risultano rispettivamente 3.75 e 3.91, differenza statisticamente non significativa (Chi-Square).(tabella 4)

Le caratteristiche diagnostiche del campione sono descritte nelle tabelle 2 e 3.

Tabella 2: caratteristiche diagnostiche del campione in studio.

Disturbo indice	Frequenza (n)
<i>Disturbo Bipolare I</i>	23
<i>Disturbo Schizoaffettivo</i>	8
<i>Schizofrenia</i>	3

Tabella 3: disturbi in comorbidità nel campione in studio.

Disturbi in comorbidità	Frequenza(n)
<i>Disturbo Ossessivo-Compulsivo</i>	2
<i>Fobia Sociale</i>	1

Tabella 4: CGI del campione in studio.

CGI	Frequenza (n)	Media	SD
<i>CGI Disturbo Bipolare</i>	20	3.75	0.71
<i>CGI Spettro Schizofrenico</i>	11	3.91	0.53

4.2 Terapie farmacologiche .

Tutti i pazienti esaminati sono trattati in monoterapia relativamente all'antipsicotico: 15 assumono olanzapina, 12 clozapina e 7 aripiprazolo. La posologia assunta è così distribuita: il dosaggio medio di olanzapina è 5.9mg/die (min=2.5mg/die; max=15.0mg/die; SD±3.42); la dose media di clozapina è 125mg/die (min=25mg/die; max=200mg/die; SD±48.85); la dose media di aripiprazolo è 9.7mg/die (min=1mg/die; max=22.5mg/die; SD±8.15).

Gli altri farmaci assunti dai pazienti appartengono alle classi di stabilizzanti dell'umore, antidepressivi e benzodiazepine, i farmaci assunti da ciascun paziente e il loro dosaggio sono descritti nella tabella 5.

Tabella 5: Terapie farmacologiche assunte dai pazienti.

Paziente n°	Antipsicotico	Farmaco 2	Farmaco 3	Farmaco 4	Farmaco 5
1	aripirazolo 1mg	carbamazepina 400mg	delorazepam 2.3mg	niaprazina 30mg	
2	aripirazolo 2.5mg	litio carbonato 1200mg	valproato di sodio 1300mg		
3	aripirazolo 10mg	litio carbonato 600mg	valproato di sodio 750mg	delorazepam 0.5mg	
4	aripirazolo 2.5mg	fluvoxamina 300mg	clomipramina 75mg		
5	aripirazolo 15 mg	pregabalin 225mg	trazodone 25mg	sertralina 100mg	venlafaxina 75mg
6	aripirazolo 22.5mg				
7	aripirazolo 15mg	carbamezapina 200mg	venlafaxina 150mg	Niaprazina 30 mg	
8	clozapina 100mg	sertralina 100mg	delorazepam 0.5mg		
9	clozapina 150mg	litio carbonato 600mg	escitalopram 20mg		
10	clozapina 25mg	lamotrigina 125mg	sertralina 100mg		
11	clozapina 100mg	paroxetina 50mg			
12	clozapina 75mg	escitalopram 15mg	trimipramina 40mg		
13	clozapina 150mg	trimipramina 50mg	delorazepam 0.5mg		
14	clozapina 150mg	valproato di sodio 400mg	fluoxetina 20mg		
15	clozapina 125mg				
16	clozapina 200mg	valproato di sodio 25mg	sertralina 25mg		
17	clozapina 200mg	citalopram 16mg			

18	olanzapina 7.5mg	litio carbonato 750mg	paroxetina 7.50mg		
19	olanzapina 10mg	litio carbonato 1200mg			
20	olanzapina 5mg	carbamazepina 300mg			
21	olanzapina 15mg				
22	olanzapina 2.5mg	litio carbonato 600mg	sertralina 50mg		
23	olanzapina 5mg	valproato di sodio 500mg			
24	olanzapina 5mg	valproato di sodio 1000mg	sertralina 100mg		
25	olanzapina 2.5mg	litio carbonato 600mg	paroxetina 20mg		
26	olanzapina 5mg	venlafaxina 75mg			
27	olanzapina 10mg	fluoxetina 20mg			
28	olanzapina 2.5mg	valproato di sodio 600mg	sertralina 50mg		
29	olanzapina 5mg	paroxetina 20mg	sertralina 50mg		
30	olanzapina 5mg	litio carbonato 900mg	valproato di sodio600mg		
31	olanzapina 5mg	oxcarbamazepina 300mg	fluvoxamina 150mg		
32	olanzapina 3.75	litio carbonato 900mg			
33	clozapina 100mg	litio carbonato 300mg			
34	clozapina 150mg	trimipramina 50mg	delorazepam 0.5mg		

4.3 Valutazione del peso corporeo e dei parametri antropometrici.

Il BMI medio delle donne al baseline è 24.43, mentre quello degli uomini è 25.28.

Il BMI medio del campione dopo almeno 6 mesi di terapia farmacologica è di 29.88 (min=21.45; max=42.00; SD±5.29). Valutando i 2 sessi separatamente le donne hanno un BMI medio più alto (30.35 vs 29.13)(NS). L'incremento ponderale medio osservato negli uomini è di 12.11Kg, nelle donne l'aumento di peso è di circa 18.04Kg. L'analisi con T di student per variabili indipendenti ha evidenziato come l'incremento ponderale sia significativamente maggiore nelle donne (18.04 vs 12.11; $p<0.05$).

Le variazioni ponderali registrate nei pazienti sono riportate nella tabella 6.

Tabella 6: variazioni ponderali nel campione in studio dopo almeno sei mesi di terapia con SGA.

Pazienti	Peso medio P.T. (kg)	BMI medio P.T.	Peso medio D.T (kg)	BMI medio D.T.	Δ Peso
Uomini (n.13)	79.08 (DS±9.32)	25.28 (DS±2.86)	94.16 (DS±13.42)	29.13 (DS±3.95)	12.11 (DS±9.13)
Donne (n.21)	64.36 (DS±10.08)	24.43 (DS±3.96)	83.62 (DS±18.37)	30.35 (DS±6.01)	18.04 (DS±14.30)

Abbiamo valutato poi le variazioni ponderali indotte dai 3 diversi Antipsicotici assunti dai pazienti e le abbiamo confrontate allo scopo di osservare se vi fossero differenze significative nell'incremento di peso indotto dai farmaci. Il farmaco associato a maggior incremento ponderale è risultato essere la clozapina (19.54; SD±17.67). seguito da aripiprazolo(15.14kg, SD±5.32) e infine l'olanzapina (12.86Kg; SD±9.76). Questi dati, che peraltro si discostano da quanto comunemente osservato in clinica, sono risultati statisticamente non significativi($p>0.05$). Il BMI medio dei pazienti in trattamento con clozapina è risultato 31.89(min= 24.00, max=42.00; SD±5.41); il BMI medio dei soggetti in terapia con aripiprazolo è risultato di 27.74(min=24.00, max=32.18;

SD±2.74), mentre con olanzapina il valore medio di BMI osservato è 29.26(min=21.45, max=41.47; SD±5.80). Prima della terapia nei tre sottogruppi considerati i valori medi di BMI erano:

- Pazienti poi sottoposti a terapia con clozapina: 25.53(min=20.00, max=34.00; SD±4.33);
- Pazienti poi sottoposti a terapia con aripiprazolo: 24.56(min=2.84, max=26.00; SD±1.31);
- Pazienti poi sottoposti a terapia con olanzapina: 24.21(min=19.20, max=31.45; SD±3.75).

Le variazioni ponderali e i BMI medi registrati con i diversi Antipsicotici sono riportate nella tabella 7.

Tabella 7: variazioni ponderali e BMI osservati con i diversi SGA nel campione in studio.

Farmaco	Peso medio P.T. (kg)	BMI medio P.T.	Peso medio D.T (kg)	BMI medio D.T.	Δ Peso
Olanzapina	68.6 (DS±13.65)	24.21 (DS±3.75)	83.00 (DS±18.81)	29.26 (DS±5.80)	12.86 (DS±9.76)
Clozapina	70.63 (DS±11.18)	25,53 (DS±4.33)	92.16 (DS±18.44)	31.89 (DS±5.41)	19.54 (DS±17.67)
Aripiprazolo	74.57 (DS±9.30)	24.56 (DS±1.31)	89.71 (DS±9..63)	27.77 (DS±2.74)	15.14 (DS±7.58)

4.4 Valutazione del metabolismo basale.

Ogni paziente è stato sottoposto alla misurazione del metabolismo basale (REE) tramite la calorimetria indiretta. La misurazione, secondo le indicazioni, è stata effettuata con paziente a digiuno, il mattino seguente una notte di sonno, in un ambiente calmo e confortevole e con una temperatura ambientale di ca. $22 \pm 1^\circ\text{C}$. I pazienti hanno respirato per ca. 10 min in un boccaglio collegato al calorimetro e sono stati istruiti a non compiere movimenti durante la calibrazione perché questi avrebbero potuto inficiarne l'attendibilità. Il valore medio osservato è stato 1295.89Kcal/die (min=790Kcal/die; max=1990Kcal/die; $SD \pm 352.60$).

Questo risultato è stato confrontato con quelli derivanti dalle equazioni della LARN e di Harris-Benedict. I valori medi predetti dalle equazioni della LARN e di Harris-Benedict sono rispettivamente 1719.50 ($SD \pm 288.89$) e 1741.75 ($SD \pm 236.98$).

I valori medi di REE nel campione totale sono riportati nella tabella 8.

I valori osservati dividendo il campione in sottogruppi in base al farmaco assunto sono riportati nella tabella 9.

Tabella 8: valori medi di REE nel campione in studio.

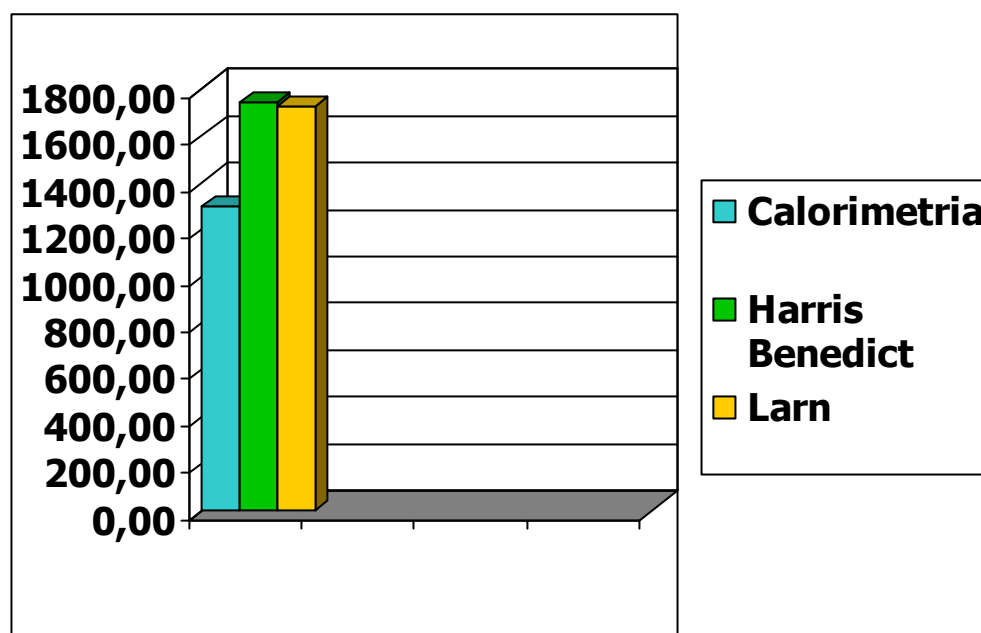
	<i>n</i>	<i>REE</i>	<i>SD</i>
<i>Calorimetria indiretta</i>	34	1295.89Kcal/die	352.6
<i>LARN</i>	34	1719.50Kcal/die	288.89
<i>Harris-Benedict</i>	34	1741.75Kcal/die	236.98

Tabella 9: valori medi di REE in base al farmaco assunto.

	Calorimetria ind.	Harris-Benedict	Larn
Olanzapina	1242.00Kcal/die	1725.38Kcal/die	1665.30Kcal/die
Aripiprazolo	1337.14Kcal/die	1702.15Kcal/die	1839.50Kcal/die
Clozapina	1337.00Kcal/die	1815.78Kcal/die	1730.45Kcal/die

Nel campione totale è stata osservata una sistematica sovrastima del valore predetto rispetto al misurato: la differenza è di 445.86Kcal/die nel confronto con la stima ottenuta mediante l'equazione di Harris-Benedict; nel confronto con le stime ottenute dalla LARN invece tale differenza risulta di 423.60 Kcal/die. Tali valori, analizzati con il T test per dati appaiati, sono risultati entrambi statisticamente significativi($p < 0.01$) con $t=7.92$ (Harris-Benedict vs calorimetria indiretta) e $t=8.64$ (LARN vs calorimetria indiretta). Le differenze osservate all'interno dei sottogruppi di pazienti in trattamento con farmaci diversi non sono risultate statisticamente significative (T test)

Grafico 1: REE(Kcal/die) misurato e predetto con entrambe le equazioni(LARN E H-B)



4.5 Valutazione degli esami ematochimici e della Sindrome Metabolica.

Ogni paziente è stato sottoposto ad uno screening laboratoristico effettuato dopo almeno 6 mesi dall'inizio del trattamento farmacologico. Valutando il campione totale si osserva che il valore medio della glicemia a digiuno risulta normale (92.7mg/dL) come pure quello del colesterolo totale(206.33mg/dL), mentre francamente patologici sono i valori di colesterolo LDL(130.89mg/dL) e trigliceridi (153.43mg/dL). Il colesterolo HDL ha valori di riferimento diversi in base al sesso non ha significato quindi la sua determinazione media nel campione totale, che è costituito da uomini e donne. Tale parametro è risultato normale negli uomini (44.43mg/dL; v.n.≥40mg/dL) mentre nelle donne il valore medio ottenuto è inferiore alla norma (45.16mg/dL;v.n.≥50mg/dL).Confrontando i valori medi ottenuti nelle donne e quelli ottenuti negli uomini non sono emerse differenze statisticamente significative.

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 10.

Tabella 10: valori medi degli esami ematochimici nel campione in studio.

	<i>Glicemia</i>	<i>Col. Tot</i>	<i>Col. LDL</i>	<i>Col. HDL</i>	<i>Trigliceridi</i>
<i>Totale</i>	92.7mg/dL DS±19.12	206.33mg/dL DS±43.77	130.89mg/dL DS±38.76	44.43mg/dL DS±8.81	153.43mg/dL DS±82.09
<i>Uomini</i>	87.75mg/dL DS±11.11	223.67mg/dL DS±45.22	147.98mg/dL DS±42.02	43.33mg/dL DS±7.95	166.58mg/dL DS±85.33
<i>Donne</i>	96.00mg/dL DS±22.69	194.77mg/dL DS±39.90	119.50mg/dL DS±32.81	45.16mg/dL DS±9.49	144.67mg/dL DS±81.12

Abbiamo poi valutato i valori degli esami in relazione al farmaco assunto (tabella 11). Non si sono osservate differenze statisticamente significative nei parametri studiati con

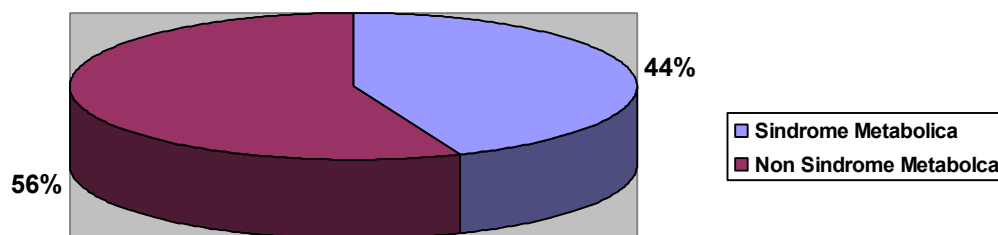
la sola eccezione della glicemia a digiuno tra i pazienti in trattamento con clozapina e quelli in trattamento con aripiprazolo(95.10mg/dL vs 80.42mg/dL)(p<0.05). Sebbene i valori siano normali (il *cut-off* per la glicemia a digiuno è 110mg/dl) si può ipotizzare che tale dato rifletta una progressiva alterazione del metabolismo glucidico durante la terapia con clozapina, fenomeno che invece non si verifica con l'assunzione di aripiprazolo, farmaco più sicuro per quanto riguarda le conseguenze metaboliche.

Tabella 11: valori degli esami ematochimici in relazione al farmaco assunto.

	<i>Aripiprazolo</i>	<i>Olanzapina</i>	<i>Clozapina</i>
<i>Glicemia</i>	80.42mg/dL DS±9.50	97.46mg/dL DS±26.28	95.10mg/dL DS±6.35
<i>Col. Tot.</i>	206.71mg/dL DS±65.57	203.61mg/dL DS±43.60	20.60mg/dL DS±27.38
<i>Col. LDL</i>	132.82mg/dL DS±59.11	129.38mg/dL DS±34.98	131.50mg/dL DS±29.52
<i>Col. HDL</i>	48.85mg/dL DS±6.69	42.76mg/dL DS±8.78	43.50mg/dL DS±9.84
<i>Trigliceridi</i>	130.14mg/dL DS±67.02	159.92mg/dL DS±109.00	161.3mg/dL DS±48.23

Al termine del periodo di studio abbiamo valutato la presenza di Sindrome Metabolica nei pazienti ed è risultato che 15 individui rispondevano ai criteri dell' ATP III per la diagnosi, cioè il 44% del nostro campione ha la SM. La prevalenza nei due sessi è risultata però diversa: 9 donne soddisfacevano i criteri diagnostici mentre fra gli uomini tali criteri sono stati soddisfatti in 6 individui. Quindi possiamo affermare che nel nostro campione il 42.8% delle donne e il 46.1% degli uomini hanno la Sindrome Metabolica.

Grafico 2: prevalenza della SM nel campione in studio



5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

E' noto dalla letteratura che i pazienti in terapia con antipsicotici classici ed atipici vanno incontro al rischio potenziale di aumento del peso corporeo e di sviluppo di complicanze metaboliche. L'incremento ponderale è un evento avverso di tutti i farmaci antipsicotici ed è stato pertanto considerato un effetto "di classe", con importanti variazioni a seconda della molecola utilizzata. L'introduzione degli antipsicotici atipici ha comportato benefici evidenti nel trattamento della Schizofrenia, ed il loro utilizzo si è rapidamente esteso al trattamento di disturbi psichiatrici diversi, come il Disturbo Bipolare. Gli antipsicotici atipici si sono rivelati infatti farmaci sicuri e ben tollerati, con una scarsa propensione ad indurre effetti collaterali di tipo extrapiramidale, ed un profilo di efficacia sui sintomi negativi e cognitivi superiore rispetto ai neurolettici classici. Con il loro rapido diffondersi nella pratica clinica, è risultato subito evidente il riscontro di importanti variazioni ponderali nei pazienti trattati, l'aumento dell'incidenza di patologie metaboliche, come il diabete mellito, e di complicanze cardiovascolari. La valutazione di tali effetti collaterali è diventato pertanto oggetto di numerose ricerche ed un motivo dirimente di scelta terapeutica. L'incremento ponderale, anche marcato con alcuni antipsicotici atipici, ha importanti ripercussioni non solo sulla salute fisica dei pazienti, ma è in grado di influenzare marcatamente la qualità della vita. Rappresenta infatti uno degli effetti collaterali vissuti con maggior disagio dai pazienti ed una frequente causa di non aderenza alla terapia.

Le cause dell'incremento ponderale indotto dagli antipsicotici atipici non sono del tutto conosciute. L'obesità ha un'eziopatogenesi multifattoriale, che prevede l'interazione di fattori genetici ed ambientali, e l'azione dei farmaci può esplicarsi a vari livelli. Nei pazienti affetti da disturbi psichiatrici sono frequenti stili di vita noti come importanti

fattori di rischio, quali la sedentarietà, il consumo di alcool e le abitudini alimentari scorrette. Inoltre, i disturbi psichiatrici, soprattutto la Schizofrenia, si associano ad una più elevata prevalenza di sovrappeso e disordini metabolici rispetto alla popolazione generale, come riportato già in epoca pre-antipsicotica, e che l'impatto delle terapie farmacologiche può essere marcato, in quanto rappresentano patologie ad esordio precoce che necessitano di cure a lungo termine.

Il nostro studio si è focalizzato soprattutto sui meccanismi alla base dell'incremento ponderale associato agli antipsicotici.

L'ipotesi iniziale era quella di valutare se, tra le cause responsabili dell'aumento di peso, potesse esservi anche la riduzione del dispendio energetico dell'organismo. Sono note infatti le alterazioni del comportamento alimentare determinate dall'assunzione di antipsicotici mentre un numero minore di studi ha considerato il ruolo della omeostasi energetica dell'organismo. I risultati ottenuti indicano una probabile riduzione del metabolismo basale, infatti il valore medio misurato nei pazienti è risultato più basso rispetto al predetto dalle equazioni della LARN e di Harris-Benedict di ca. 400Kcal. Le equazioni che abbiamo utilizzato sono state scelte perché rappresentano quelle di più frequente impiego negli studi di questo tipo. La LARN, in particolar modo, è stata scelta perché ritenuta la più precisa nella stima del metabolismo basale per i soggetti di origine italiana (si tratta infatti dell'equazione consigliata dalla Società Italiana di Nutrizione Umana). Considerando che si stima che un aumento di peso di un chilogrammo si verifichi assumendo 7000Kcal in più del necessario possiamo affermare che una riduzione della spesa energetica di 400Kcal/die, fermo restando l'introito calorico giornaliero, si traduce in un mese in un aumento di ca.1.7Kg e in sei mesi di ca. 10Kg. Questo valore stimato non si discosta molto dall'aumento di peso che si è effettivamente verificato nel nostro campione di pazienti, cioè 12kg ca. negli uomini e 18kg ca. nelle

donne. I dati da noi ottenuti circa la ridotta spesa energetica dell'organismo nei soggetti in terapia con SGA trovano conferme in letteratura. Lo studio di Scarpe e Coll da me già citato nell'introduzione giunge a conclusioni analoghe: negli 8 pazienti schizofrenici sottoposti alla misurazione calorimetria del REE questo è risultato inferiore del 16% rispetto al valore stimato dalle equazioni di Harris-Benedict, Scholfield e Movahedi. Nella nostra clinica uno studio del 2007 finalizzato alla determinazione del metabolismo basale su 15 pazienti bipolari in terapia di mantenimento e 17 controlli sani appaiati per età e sesso ha dimostrato una sistematica sovrastima del metabolismo basale nei pazienti ma non nei controlli.

Per una misurazione più accurata del metabolismo basale stimato in un individuo è necessaria l'analisi dell'impedenza bioelettrica dei tessuti, che fornisce una determinazione quantitativa della massa grassa e della massa magra metabolicamente attiva, si tratta però di una metodica non disponibile nei nostri laboratori. I dati ottenuti con le equazioni di Harris-Benedict e LARN, comunque, per quanto più approssimativi, hanno un margine di errore accettabile ($\pm 10\%$).

La valutazione del peso corporeo e dei parametri antropometrici ha permesso di quantificare l'aumento di peso osservato nei pazienti dopo almeno sei mesi dall'inizio del trattamento antipsicotico. L'incremento ponderale medio osservato nelle donne è stato 18Kg, quello gli uomini invece sono ingrassati in media di 12Kg.

Nelle donne questo ha comportato il passaggio da un BMI normopeso ($BMI=24$) ad uno indicativo di obesità ($BMI=30$), mentre gli uomini sono passati da un valore di BMI di 24(normopeso) ad un BMI di 29(sovrapeso). Si deve sottolineare poi come l'analisi statistica dei dati abbia evidenziato significatività nella differenza di aumento di peso tra uomini e donne. Anche questi dati trovano conferme in letteratura, è stato calcolato infatti che l'aumento di peso indotto dagli SGA può raggiungere un valore $\geq 7\%$ del

peso iniziale dell'individuo(studio CATIE, 2005). Meno indagata invece la differenza di aumento ponderale che abbiamo riscontrato tra uomini e donne.

Per quanto riguarda le variazioni ponderali considerate in base al farmaco assunto dai pazienti il risultato da noi ottenuto stima che l'aumento di peso indotto dai farmaci abbia quest'ordine: clozapina(19Kg)>aripirazolo(15Kg)>olanzapina(12Kg), anche se le differenze non sono risultate statisticamente significative. Questo dato si discosta da quanto ci aspettavamo: infatti sia un gran numero di studi in letteratura che la pratica clinica suggeriscono un ordine diverso nel quantificare l'aumento di peso indotto da questi farmaci. Importanti meta-analisi come quella di Newcomer e come lo studio CATIE hanno infatti evidenziato come l'aumento di peso associato agli SGA sia consistente con clozapina ed olanzapina (ca. 10Kg), ma nettamente più contenuto per aripirazolo (ca.2Kg). Questa discrepanza tra i nostri risultati e la letteratura è imputabile a due ordini di fattori: in primo luogo la numerosità ridotta del nostro campione di studio, in secondo luogo è possibile ipotizzare che si sia verificato un selection-bias. Infatti la *metabolic-safety* dell'aripirazolo può aver influenzato la scelta da parte dei clinici che hanno quindi prescritto questo farmaco proprio a quei soggetti che, sulla base di anamnesi ed esame obiettivo, apparivano più a rischio di aumento di peso farmaco-indotto.

I parametri ematochimici che abbiamo misurato nel campione in studio sono la glicemia a digiuno ed il profilo lipidico (colesterolo totale, col. HDL, col. LDL e trigliceridi). La valutazione dei parametri ematochimici non è stata effettuata al baseline, ma solo dopo almeno 6 mesi di terapia, questo purtroppo ha impedito di evidenziare se nei pazienti ci fossero state variazioni significative nel metabolismo glucidico e lipidico dopo l'inizio della terapia antipsicotica. I valori ottenuti sono stati confrontati tra uomini e donne e in relazione al farmaco assunto. Non sono emerse differenze significative tra uomini e

donne: in entrambi i gruppi si è osservato un valore medio di glicemia a digiuno normale, come anche normali sono risultati i valori di colesterolemia totale e trigliceridi, mentre francamente patologici sono in entrambi i sessi i valori del colesterolo LDL. Il parametro colesterolo HDL è una misura il cui valore normale varia in relazione al sesso (v.n. ≥ 50 mg/dL nelle donne e ≥ 40 mg/dL negli uomini), il suo valore medio è risultato normale negli uomini (44.43mg/dL; v.n. ≥ 40 mg/dL) mentre nelle donne quello ottenuto è inferiore alla norma (45.16mg/dL; v.n. ≥ 50 mg/dL).

L'analisi statistica delle differenze riscontrate negli esami di laboratorio studiando il campione in base al farmaco assunto ha fornito solo un risultato statisticamente significativo: il valore medio di glicemia a digiuno osservato con aripiprazolo (80mg/dL) è risultato significativamente inferiore a quello osservato con clozapina (96mg/dL) (t di student; $p < 0.05$). Nonostante entrambi i valori rientrino nel range della normalità (v.n. ≤ 100 mg/dL) è ipotizzabile che il valore più alto emerso con la clozapina rifletta differenze nella sicurezza metabolica dei due farmaci: la clozapina infatti è associata a maggior rischio di sviluppare diabete, mentre questo rischio non sembra presente per l'aripiprazolo. Questa evidenza è confermata da numerosi studi presenti in letteratura. L'azione diabetogena degli antipsicotici è conosciuta da diverso tempo e risulta maggiore con clozapina ed olanzapina rispetto a risperidone e quetiapina, mentre aripiprazolo, ziprasidone e amisulpride sembrano non determinare alterazioni del un profilo glicidico. In uno studio condotto su 120 pazienti schizofrenici in trattamento con clozapina, olanzapina, risperidone o amisulpride, Wu RR e i suoi collaboratori hanno osservato come, dopo 8 settimane di terapia si fossero verificati incrementi nei livelli di IRI (indice di resistenza insulinica), insulinemia e peptide-c (questi ultimi ad indicare la presenza di iperinsulinismo secondario alla ridotta sensibilità insulinica). Tali incrementi erano sensibilmente maggiori nei soggetti che avevano assunto clozapina e

olanzapina. Anche Newcomer riporta, in un'ampia meta-analisi del 2005, un rischio significativamente aumentato di sviluppo di diabete mellito solo per clozapina e olanzapina. Nella gran parte degli studi in letteratura è evidente come l'insorgenza del diabete avvenga quasi sempre entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia, e come spesso sia evidente una stretta relazione temporale tra la comparsa e la remissione dell'iperglicemia e l'inizio e l'interruzione della terapia. Inoltre, non necessariamente si associa ad un sostanziale incremento ponderale o ad obesità, è ipotizzabile quindi, secondo alcuni, un 'azione diretta di queste molecole sulla sensibilità insulinica, indipendente dall'aumento di peso.

Negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata poi sulla sicurezza metabolica dimostrata dall'aripirazolo che, non solo non darebbe alterazioni della glicemia (Kroeze e Coll, 2006), ma sembra in grado di determinare la regressione, o almeno il miglioramento, delle alterazioni provocate da farmaci diabetogeni come olanzapina e clozapina (De Hert e Coll, 2006 ; Brixner e Coll., 2007).

I dati da noi raccolti nei pazienti in studio ci hanno permesso infine di valutare quanti di essi rispondano ai criteri diagnostici per la Sindrome Metabolica forniti dall'ATP III.

Il 44% del nostro campione (15 pazienti) ha la SM. Considerando la prevalenza in base al sesso il 42.8% delle donne e il 46.1% degli uomini da noi studiati soddisfano i criteri diagnostici per la SM. Le percentuali da noi ottenute rispecchiano quanto riportato in letteratura.

Sappiamo che in Europa, nella popolazione generale, la prevalenza della SM è stimata 14% nel nord e un 20% nel centro-sud, con picchi del 34% dopo i 60 anni. Non si evidenziano differenze di prevalenza fra i due sessi. Tra i pazienti psichiatrici la prevalenza aumenta molto: tra soggetti affetti da Schizofrenia si stima che il 35-40% ne sia affetto, con una più alta prevalenza nel sesso femminile (50%) (MC Evoy e Coll.,

2005);altri studi riportano prevalenze ancora maggiori, fino al 63%. (Kato e Coll, 2004).

Il nostro studio presenta alcuni limiti, quali la ridotta numerosità del campione, la mancanza di un gruppo di controllo di soggetti sani e/o psichiatrici, e l'assenza di una raccolta accurata di informazioni relative alle abitudini alimentari e, generalmente, allo stile di vita dei pazienti. Inoltre, pur essendo i pazienti in monoterapia relativamente all'antipsicotico, assumono comunque altri farmaci psicotropi (antidepressivi, stabilizzanti dell'umore e benzodiazepine), che possono aver influenzato i risultati ottenuti. È estremamente difficile infatti ottenere un campione di soggetti in monoterapia antipsicotica "pura", trattandosi di pazienti che richiedono terapie complesse ed articolate.

Altro limite è che sia stata effettuata una sola misurazione dei parametri ematochimici (il prelievo è stato effettuato dopo almeno 6 mesi di trattamento con l'antipsicotico) , non è stato possibile quindi valutare eventuali variazioni avvenute in concomitanza dell'assunzione dell'antipsicotico.

Da quanto detto appare evidente che il problema della gestione del sovrappeso e delle complicanze metaboliche nei pazienti psichiatrici si sia imposto nella pratica clinica come diretta conseguenza della diffusione degli SGA e dei loro effetti collaterali.

Centorrino e Coll, in un articolo del 2006 sostengono che la battaglia del trattamento dell'obesità dovrebbe essere ancora piu' serrata a sostegno di coloro che hanno guadagnato peso soprattutto a causa dall'utilizzo di antipsicotici. Scrivono: " È estremamente difficile per pazienti malati cronicamente e severamente e che richiedono un trattamento antipsicotico a lungo termine mangiare di meno e fare piu' esercizio fisico quando la terapia che devono assumere aumenta l' appetito e provoca stanchezza

e sedazione e la malattia di cui soffrono determina demotivazione e limita le interazioni sociali e le attività. “

Tuttavia, nonostante queste innegabili difficoltà la prevenzione e il trattamento dell'obesità e delle complicanze metaboliche rappresentano obiettivi fondamentali per lo psichiatra nella gestione del paziente. Obesità e sovrappeso non solo costituiscono gravi fattori di rischio per malattie di interesse internistico, ma sono anche responsabili di un più basso outcome funzionale, di una maggiore prevalenza di sintomi depressivi, di una percezione peggiore della propria salute fisica e di una minor aderenza al trattamento.

Teoricamente sarebbe auspicabile scegliere, sin dall'inizio del trattamento, il farmaco associato ad una maggior sicurezza metabolica, nella pratica clinica però la situazione è più complessa. Infatti la maggior parte dei pazienti necessita di politerapie articolate e lo switching ad un farmaco diverso ha buone probabilità di tradursi in un peggioramento della sintomatologia; se si considerano poi la grande variabilità inter-individuale di risposta al farmaco e la difficoltà di ottenere la stabilizzazione clinica con un determinato regime terapeutico, a volte sono necessari anni per raggiungerla, insieme al costo di un'eventuale ricaduta dovuta al cambiamento di terapia, molti Autori ritengono che il primo fattore condizionante la scelta di un antipsicotico debba essere la sua efficacia e che solo in un secondo tempo si debbano valutare gli effetti collaterali dello stesso nel singolo paziente. Si deve poi ricordare come gli antipsicotici che sembrano avere maggiore efficacia siano proprio quelli associati a maggiori dismetabolismi, come evidenziano i dati dello studio CATIE. Le linee guida proposte dall'ADA/APA Consensus Conference consigliano lo switching farmacologico quando il paziente presenti un incremento ponderale maggiore del 5% del peso iniziale, o si verifichi il peggioramento di una condizione di dislipidemia o iperglicemia.

C'è generale consenso tra gli esperti circa il fatto che i pazienti siano informati degli effetti collaterali del trattamento al fine di favorirne la compliance e che siano promosse semplici misure igieniche e dietetiche che, se attuate precocemente, possono prevenire un eccessivo aumento ponderale. Al paziente devono essere fornite istruzioni nutrizionali e raccomandati programmi di esercizio fisico e cambiamenti nello stile di vita (sedentarietà, abitudine al fumo, eccessivo consumo di alcolici e alimentazione sregolata).

Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi volti a determinare gli effetti di programmi di trattamento non farmacologico nei pazienti in terapia con SGA. Vreeland et al. hanno realizzato uno studio caso-controllo tra 31 pazienti con diagnosi di Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo dei quali 17 sono stati sottoposti ad un programma costituito da modifiche dello stile di vita, terapia cognitivo-comportamentale e attività fisica per un periodo di 12 settimane mentre 15, i controlli, non hanno partecipato al programma. Casi e controlli sono stati appaiati per quanto riguarda età, BMI, diagnosi e terapia. Le valutazioni comprendevano peso, BMI, pressione sanguigna, polso, fame, livello di conoscenza sul cibo e livello di attività fisica. Il programma comprendeva counseling nutrizionale, esercizio fisico e interventi comportamentali volti ad aiutare i pazienti ad attuare salutarie modifiche dello stile di vita. Approcci particolari di insegnamento sono stati usati per gli individui con deficit cognitivi. I pazienti hanno partecipato a sessioni di gruppo ed individuali 2 volte a settimana nelle quali sono state insegnate loro tecniche di gestione del peso quali acquisto e preparazione dei pasti, programmazione dei pasti, leggere le etichette, controllo delle porzioni, snack salutari; i pazienti sono stati educati a mangiare lentamente e a distinguere la fame emotiva da quella fisiologica; sono stati incoraggiati a praticare attività fisica, almeno 20 minuti al giorno per 3-5 giorni a settimana.

I dati sono stati valutati usando l'analisi di covarianza: peso e BMI all'inizio dello studio e posologia dell'antipsicotico sono stati usati come covarianti. La dose dell'antipsicotico assunto da ogni paziente è stata convertita in equivalenti di risperidone e inclusa tra le covarianti. I pazienti nel gruppo dei casi hanno perso in media 2,7kg mentre quelli nel gruppo dei controlli sono ingrassati in media di 2,9kg; i rispettivi BMI sono passati da 34,32 a 33,34(cioè 0,98 di differenza, il 2,8%) e da 33,4 a 34,6(cioè 1,2 di differenza, il 3,6%). Questi valori sono risultati statisticamente significativi. Nel gruppo sottoposto al programma, inoltre, si sono notati miglioramenti nel controllo della fame, nelle conoscenze sull'alimentazione e nei minuti dedicati all'attività fisica. Polso e pressione sanguigna non sono variati in modo significativo. I risultati sono incoraggianti, comunque gli autori sottolineano come si trattasse di volontari e non di individui scelti a caso, e come quindi fossero un sottogruppo di individui più motivato a raggiungere un risultato. Inoltre il numero dei partecipanti era troppo piccolo per valutare le differenze di risultato conseguite da pazienti in terapia con antipsicotici diversi. La posologia dei farmaci, inserita come covariante, non è risultata significativamente correlata al rischio di aumento di peso.

Uno studio naturalistico condotto in Canada (Poulin et Al, 2007) ha raggiunto risultati analoghi. Di 110 soggetti con diagnosi di Schizofrenia, Disturbo Schizoaffettivo o Disturbo Bipolare in trattamento con SGA 59 hanno partecipato ad un programma di controllo del peso della durata di 18 mesi; gli altri non hanno preso parte al programma. Al termine di questo periodo anche in questo caso si sono osservate diminuzioni significative in peso (-3.5%), BMI (-4.4% e circonferenza addome (-4.6%) nei partecipanti mentre nel gruppo di controllo queste variabili sono aumentate (peso:+4.1%; BMI:+5.5%; circ.addome:+4.2%). Inoltre la valutazione longitudinale di alcuni parametri metabolici ha dato risultati incoraggianti:

- Colesterolo LDL: ↓ 13.7% (casi); ↑ 14.8% (controlli)
- Colesterolo HDL: ↑ 21.4%(casi)
- Colesterolo tot.: ↓ 12.1%(casi)
- Trigliceridi: ↓ 26.2%(casi); ↑ 12.3% (controlli)
- Glicemia a dig.: ↓ 12.0%(casi)
- HbA1c: ↓ 11.4%(casi)

Non si sono osservate variazioni rilevanti delle concentrazioni sieriche di prolattina e TSH.

Una buona efficacia nella riduzione del peso corporeo con interventi di questo genere è stata dimostrata anche da altri Autori (Weber *et Al*, 2006; Ganguli *et Al*,2007) . É necessario ricordare però che l'adesione a programmi di questo tipo presuppone un'alta motivazione alla riduzione del peso corporeo, e tende perciò, verosimilmente, a selezionare un sottogruppo di pazienti particolarmente favorevole. E' stato osservato che il livello di consapevolezza e di preoccupazione per il peso e le sue complicanze non è spesso correlato ai valori di BMI, ma piuttosto a fattori di tipo socio-demografico. Quindi sono i pazienti che presentano bassi livelli di consapevolezza quelli che tendono ad aumentare di peso e a mantenere uno stile di vita non attivo e proprio in questi l'incremento ponderale e le alterazioni metaboliche andrebbero monitorate con più attenzione, perchè sono esposti in misura maggiore al rischio di complicanze mediche e sono più portati a trascurarle.

La maggior parte degli studi pubblicati, inoltre, sono stati condotti per tempi relativamente brevi, e non è documentato se i cambiamenti positivi, sia sul peso che sullo stile di vita, vengano mantenuti nel lungo termine, anche in assenza dello stimolo motivante rappresentato dalla partecipazione ad un programma strutturato.

Una strategia ottimale per migliorare e conservare l'adesione al trattamento farmacologico presuppone una gestione preventiva dell'evento avverso. Le strategie preventive dovrebbero essere basate in primo luogo sull'identificazione dei fattori di rischio nei singoli pazienti. Deve essere attuato un accurato assessment diagnostico, che comprenda la familiarità e la presenza di comorbidità con disturbi internistici, quali obesità, diabete mellito, ipertensione, patologie cardiovascolari. E' necessario un continuo ed attento monitoraggio del peso corporeo, dei parametri metabolici e della pressione arteriosa. La diagnosi precoce di condizioni quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, ha infatti un grande impatto sul loro decorso a lungo termine. E' stato osservato che, nonostante l'alta prevalenza di disturbi metabolici e malattie cardiovascolari tra i pazienti affetti da Schizofrenia, molti di essi non ricevono un' adeguata attenzione medica e non vengono diagnosticati e trattati. In un ampio studio cross-sectional su 300.000 soggetti, è stato rilevato che i pazienti affetti da disturbi psichiatrici avevano una maggiore probabilità di non ricevere una corretta diagnosi di diabete, appropriati controlli medici ed una terapia adeguata, risultandone un peggiore decorso della malattia. Queste differenze erano più pronunciate per alcuni tipi di patologie psichiche (disturbi psicotici, disturbo bipolare, abuso di sostanze, disturbi di personalità) ed aumentavano con il numero di diagnosi in comorbidità (Frane e Coll., 2005). Questa situazione è stata confermata dai dati dello studio CATIE, dove è risultato che solo una minoranza di pazienti erano sottoposti a trattamento medico specifico. Degli 85 pazienti che, al baseline, avevano una diagnosi di diabete, il 43% non riceveva una terapia con antidiabetici, dei 471 pazienti con iperlipidemia, l'89,4% non assumeva farmaci ipolipemizzanti, dei 550 pazienti che soddisfacevano i criteri per l'ipertensione arteriosa, il 62,4% non assumeva antipertensivi (Nasrallah e Coll., 2005).

Non esistono linee guida universalmente condivise per il monitoraggio dei pazienti in terapia con antipsicotici atipici. L'American Diabetes Association e l'American Psychiatric Association raccomandano una valutazione iniziale dei fattori di rischio per malattia cardiaca attraverso un'anamnesi personale e familiare (obesità, diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica), la misurazione del BMI, della circonferenza della vita, della pressione arteriosa, della glicemia basale, dell'emoglobina glicata e del profilo lipidico al baseline e periodicamente durante il trattamento. Un recente studio ha osservato come anche queste semplici linee guida siano spesso trascurate, e il monitoraggio costante dei parametri lipidici e glucidici sia rimasto poco praticato sia prima che dopo la pubblicazione dell'ADA/APA Consensus Statement.

E' invece evidente l'impatto positivo che il monitoraggio, il riconoscimento ed il trattamento delle complicanze metaboliche della terapia con antipsicotici atipici possono avere sul rischio cardiovascolare. Ricordiamo come la riduzione della colesterolemia del 10% possa determinare una riduzione del 30% di eventi ischemici cardiaci, il mantenimento del BMI entro il range di normalità una riduzione dal 35% al 55%, l'adozione di uno stile di vita attivo (quantificato come 20 minuti di camminata al giorno) una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica dal 35% al 55%, la cessazione del fumo di sigaretta una riduzione del 70% (Hennekens e Coll., 1998). Piccoli cambiamenti nei fattori di rischio possono pertanto incidere significativamente sul rischio di morbilità e mortalità per patologie cardiache.

Relativamente alle terapie farmacologiche dell'obesità alcuni farmaci sono stati utilizzati per controllare, o quantomeno attenuare, l'aumento del peso corporeo durante il trattamento con antipsicotici atipici. I farmaci approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento a lungo termine dell'obesità sono la sibutramina e

l'orlistat, che in diversi case report sono stati associati ad un peggioramento della sintomatologia psicotica.

Maggiore attenzione è stata posta recentemente nei confronti della metformina, agente ipoglicemizzante che possiede anche proprietà dimagranti.

Baptista e Coll. hanno condotto uno studio multicentrico in doppio cieco per appurare se la metformina possa prevenire l'aumento di peso correlato all'assunzione di olanzapina o favorirne la regressione. 80 pazienti in terapia con olanzapina (5-20mg/die da più di 4 mesi consecutivi) sono stati suddivisi casualmente in 2 gruppi: nel primo gruppo (n=40) hanno ricevuto metformina (850-2550mg/die) per 12 settimane, nel secondo (n=40) invece è stato somministrato un placebo. Al termine di tale periodo nel gruppo della metformina il peso è diminuito di 1.4 ± 3.2 kg ($p=0.01$) e sono diminuiti i livelli sierici di leptina, mentre nel gruppo del placebo entrambi questi valori sono rimasti stabili. Non si sono osservate variazioni del profilo lipidico e dei livelli di HbA1c in nessuno dei 2 gruppi.

Interessante lo studio condotto in Cina da Wu RR et Al. che ha messo a confronto gli effetti degli interventi sullo stile di vita e della terapia farmacologica nel trattamento dell'aumento di peso indotto dagli SGA. Lo studio ha coinvolto 128 pazienti schizofrenici che erano ingrassati di più del 10% del loro peso "pre-antipsicotico"; i soggetti sono stati suddivisi in maniera casuale in 4 gruppi e ognuno di questi è stato sottoposto ad un protocollo diverso:

- Placebo (P)
- Metformina 750mg/die (M)
- Interventi sullo stile di vita + Placebo (I+P)
- Metformina + Interventi sullo stile di vita (I+M)

Al baseline e dopo 12 settimane sono stati valutati: BMI, circonferenza addominale, insulinemia, indice di insulino-resistenza HOMA. I pazienti del gruppo P hanno continuato a guadagnare peso, con un aumento medio di 2.4-3.8kg (+4.8% rispetto al baseline) mentre, rispetto al baseline, il peso è diminuito in tutti e tre gli altri gruppi: gruppo I+M la diminuzione media è stata di 4.7kg(-7.3% rispetto al baseline); nel gruppo M di 3.2kg(-4.9%) e nel gruppo I+P di 1.4kg(-2.2%). Analoghe variazioni si sono ottenute nel BMI.

Lo studio ha dimostrato come sia gli interventi sullo stile di vita che la metformina da soli o in combinazione siano efficaci nel ridurre l'aumento di peso indotto dagli antipsicotici. La combinazione dei 2 ha mostrato l'efficacia migliore nella riduzione del peso corporeo. Considerandoli separatamente la metformina da sola è stata più efficace degli interventi sullo stile di vita nella diminuzione del peso e nel migliorare l'insulino-resistenza.

In conclusione possiamo affermare che, nonostante le significative ripercussioni su peso e metabolismo, gli SGA rappresentano uno strumento essenziale ed imprescindibile nel trattamento dei disturbi dello spettro psicotico, risulta quindi quantomeno poco realistico supporre di fare a meno di questi farmaci nei pazienti che soffrono di tali disturbi. Un approccio razionale al problema è però importante ed è compito del clinico, all'inizio del trattamento, informare i pazienti sui possibili effetti indesiderati, consigliando loro un supporto nutrizionale e psicoeducazionale specifico associato al controllo regolare del peso corporeo, della glicemia e dell'assetto lipidico. Può essere utile, in quei soggetti nei quali il rischio metabolico sia particolarmente elevato e non siano state sufficienti le misure igieniche, valutare l'aggiunta di un farmaco che si sia dimostrato efficace nella riduzione del peso corporeo e nel miglioramento del profilo

glucidico e lipidico oppure considerare se sia opportuno lo *switching* ad un antipsicotico con un profilo metabolico più favorevole.

Si devono quindi perseguire le due diverse istanze di combattere l'obesità ed i disordini metabolici ed al tempo stesso mantenere un'adeguata qualità di vita ed un soddisfacente funzionamento psico-sociale.

BIBLIOGRAFIA

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
- Ananth J, Kolli S, Gunatilake S, Brown S. Atypical antipsychotic drugs, diabetes and ethnicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(6):1111-1124.
- Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptics and quality of life. A patient survey. *Psy Prax* 2000; 27(2): 64-8.
- Avogaro P, Crepaldi G. Essential Hyperlipidemia, Obesità and Diabetes. First EASD Conference, Montecatini terme, 1965.
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration : mechanism, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002 Nov;35(6): 205-19.

- Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejinas MA, Hernandez L. Antipsychotic drugs and Obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 2001 Nov;46(9): 829-34.
- Baptista T, Rangel N, Fernandez V, Carrizo E, *et Al*. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophren Res* 2007 Jul;93(1-3):99-108. Epub 2007 May 8.
- Bavenholm, PN, Pignon J, Saha AK, Ruderman NB, and Efendic S. Fatty acid oxidation and the regulation of malonyl-coA in human muscle. *Diabetes* 49: 1078-1083, 2000.
- Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, et al. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003;59:49-57.
- Betty Vreeland, A.P.R.N., B.C., Shula Minsky, Ed.D., Matthew Menza, M.D., Diane Rigassio Radler, M.S., R.D., Beatrix Roemheld-Hamm, M.D., Ph.D. and Robert Stern, M.D.:A Program for Managing Weight Gain Associated With Atypical Antipsychotic. *Psichiatr Serv* 54: 1155-1157, August 2007.

- Bisdee JT, James WPT, Shaw MA. Changes in energy expenditure during the menstrual cycle. *Br J Nutr* 1996; 61:187-99.
- Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME, Venables H, Bouchard RH, Roy MA, Alm  ras N: Adiposity and Eating Behaviors in Patients Under Second Generation Antipsychotic. *Obesity (Silver Spring)*.2008 May 29.
- Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, et Al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on weight gain. *Ann Pharmacoter* (2006) 40:626-632.
- Brown RR, Estoup MW. Comparison of the metabolic effects observed in patients treated with ziprasidone versus olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:105-112.
- Brown RR, Estoup MW. Comparison of the metabolic effects observed in patients treated with ziprasidone versus olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:105-112.
- Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle k, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56:164-170.
- C.O.Church, D.L. Stevens and S.E. Fugate: Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabetic Medicine* 22 (10), 1440-1443.2005.
- Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 18):27-35.

- Centorrino F, Wurtmann JJ, Duca KA et al. Weight loss in overweight patients maintained on atypical antipsychotic agent. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1011-1016.
- Citrome L, Volavka J. Consensus Development conference on Antipsychotic Drugs and obesity and Diabetes: response to consensus statement. *Diabetes Care* 2004;27:2087.
- Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37: 1-11.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, et al. Tumor Necrosis Factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2907-2910.
- David B. Allison, Ph.D., Janet L. Mentore, M.S.Ed, Moonseong Heo, Ph. D., Linda P. Chandler, Ph D., Joseph C. Cappelleri, Ph. D., M.P.H., Ming C. Infante, M.S., and Peter J. Weiden, M.D.: Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis: *Am J Psychiatry* 156: 1686-1696, Nov 1999.
- De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance.A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesità, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.

- De Hert M, Hanssens L, Van Winckel R, Wampers M, Van Eyck D, Sheen A, Peuskens J. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophrenia Bulletin* 2007 33(3):823-830.
- De Leon J, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res* 2007. In press.
- De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonist on feeding behaviour: possible mechanism of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:341-353.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
- Dubois EF. Basal Metabolism in health and disease. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1927.
- E.T. Poehlman, Energy expenditure and requirements in aging humans, *J Nutr* 122(1992), pp. 2057-2065.

- Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1436-1439.
- Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, et al. Olanzapine induces insulin resistance: results from a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1436-1439.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
- Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D, Leptin and leptin receptor gene polymorphism and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007;40(1):57-72.
- Esen-Danaci A, Sarandöl A, Taneli F, Yurtsever F, Ozlen N: Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1; 32(6):1434-1438.
- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

- Fagiolini A, Wildes JE, Marcus MD. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model 2006 Jun; 67(6): 904-15.
- Fell MJ, Anjum N, Dickinson K, Marshall KM, Peltola LM, Vickers S, Cheetham S, Neill JC: The distinct effects of subchronic antipsychotic treatment on macronutrient selection, body weight, adiposity, and metabolism in female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Oct; 194(2):221-31.
- Fenton WS, Chavez MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:1697-1704.
- Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, e coll. Estimatin the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001; 101:277-288.
- Fukagawa, NK, Bandini LG, and Young JB. Effects of age on body composition and resting metabolic rate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 259: E233-E238, 1990.
- Ganguli R. behavioural therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(suppl 4):19-25.

- Gary R. Hunter, Carla J. Wetzstein, David A. Fields, Amanda Brown, and Marcos M Bamman: Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *J Appl Physiol* 89: 977-984, September 2000.
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah H et al. A comparison of ten year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
- Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsmann ., Weizmann A., Apter A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002 Jun; 159(6):1055-1057
- Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-120.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-2600.
- Gupta S, Droney T, Al-Samarrai S, et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:273-275.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised, 1976. DHEW Publication No. (ADM) 76-338, 1976.

- Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108:1541-1545.
- Haller H Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: p 124-8.
- Han M, Deng C, Burne TH, Newell KA, Huang XF: Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jun; 33(5): 569-80. Epub 2008 March, 20.
- Hedley AA, Odgen CL, Johanson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;62:19-28.
- Hennekens CH, Rexrode KM, Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998 Dec 2; 280(21):1843-8.

- Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma level of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(1):13-19.
- Hofer A, Fleischhacker WW, Hummer M. Worsening of psychosis after replacement of adjunctive valproate with topiramate in a schizophrenia patient [letter]. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1267-1268.
- Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20(1):75-79.
- Hsien-Yuan Lane, Yi-Ching L, Chieh-Liang H, Yue-Cune Chang. Risperidone-related weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:128-134.
- Isabella Soreca, Mauro Mauri, Silvia Castrogiovanni, Marly Simoncini and Giovanni B Cassano: Measured and expected resting energy expenditure in patients with bipolar disorder on maintenance treatment. *Bipolar Disord* 2007; 9: 784-788.© Blackwell Munksgaard, 2007.

- Jenny-Kay Sharpe, MHSc; Nuala M Byrne, PhD; Terry J. Stedman, Franzcp; Andrew P. Hills PhD: Resting energy expenditure is lower than predicted in people taking Atypical Antipsychotic medication. Journal of the AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, April 2005.
- Jenny-Kay Sharpe, Nuala M.Byrne, Terry J Stedman, Andrew P. Hills: Resting Energy Expenditure is lower than predicted in people taking atypical antipsychotic medication. J Am Diet Assoc. 2005; 105: 612-615.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: p 1514-1520.
- Kato MM, Currier B, Gomez CM, hall L, Gonzales-Blanco M. prevalente of metabolic sindrome in Hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. Prim care companion J Clin Psychiat 2004;6:74-77.
- Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity and pharmacotherapy-associated weight gain. J Clin Psychiatry 2004;64.1426-1435.
- Keys A, Taylor HL, and Grande F. Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism* 22: 579-587, 1973.
- Kim SH, Ivanova O, Abbassi FA, Lamendola CA, Reaven GM, Glick ID: Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2007 Aug;27(4):365-368.
- Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. J Clin Psychiatry 2001;62:347-349.

- Klausen B, Toubro S, and Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 65: 895-907, 1997.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. An assessment of the independent effect of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-1026.
- Levine JA, Van der Meg MW, Hill JO, Klesges RC, Denke M. Non-exercise Thermogenesis. The crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1-8.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-296.
- Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, et coll. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1172-1176.
- Markham-Abedi C, de Leon J. Hypertriglyceridemia associated with direct effects of olanzapine rather than with weight gain. A case report [letter]. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1473-1474.
- Mauriege P, Despres JP, Moorjani S, et al. Abdominal and femoral adipose tissue lipolysis and cardiovascular disease risk factors in men. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 729-740.

- Max Lafontan and Nathalie Viguerie: Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. Current opinion in Pharmacology: Volume 6, Issue 6, December 2006, Pages 580-585.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 2005;80:19-32.
- McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS, Sninivasan J, Kennedy SH. Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorder and leptine. J Clin Psychopharmacol 2003;23:323-327.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry. 2004; 65 Suppl 18:47-56.

- Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin and triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170(2):157-166.
- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):742-749.
- Meyer J, Koro CE, L'italien GJ. The metabolic syndrome and schizophrenia :a review. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:173-180.
- Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, et al. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther* 2005;27:1930-1941.
- Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr* 2006;11(7 Suppl 7):32-39.
- Newcomer JW. Second generation atypical antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
- Nilsson BM, Forslund AH, Olsson RM, Hambræus L, Weisel F-A. Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:27-35.
- Oades RD, Shepker R. Serum gonad steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 373-385.

- Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari V, Hines P, L'Italien G. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. In via di pubblicazione.
- Palik E, Birkàs KD, Faludi G, karádi D, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68 suppl1:S60-64.
- Park YM, Chung YC, Lee SH, Lee KJ, Kim H, Byun YC , et al. Weight gain associated with alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141(4):394-397.
- Poulin MJ, Chaput JP, Simard V, Vincent P, Bernier J, Gauthier Y, Lanctôt G, Saindon J, Vincent A, Gagnon S, Tremblay A: Menagment of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007, Dec;41 (12):980-9.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: p 1595-1607.

- Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamal MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):46-51.
- Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A, et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:369-372.
- Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002 Jun 15; 359 (93239)2086-1087.
- Rubio G, Gomez-de-la-Camara A, Ledesma F, Buron JA, Rodriguez-Morales A, Martinez-Junquera G; Grupo Espanol para el Estudio de la Diabetes en Pacientes Esquizofrenicos. Therapy with antipsychotic drugs as a risk factor for diabetes in schizophrenia: a case-control study. *Med Clin (Barc)*. 2006 April 1; 126 (12): 441-4.
- Ryan MCM, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sciences* 2004;74:1999-2008.

- Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic Syndrome in Italian patients with bipolar disorder 2008 Jul-Aug; 30(4): 318-323.
- Scotte A, Janssen PF, Megens AA. Occupancy of central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. Brain Res 1993;631(2): 192-202.
- Sonnenberg GE, Krakower GL, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome. Obes Res 2004;12: 180-186.
- Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2918-2923.
- Stock E, Nyilas M, McQuade R, et al. Aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia: a 52-week, open-label extension study. Presented at the 158th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 21-26, 2005; Atlanta.
- Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, Ganguli R. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparison: one-year analysis. Schizophr Res 2007;93:90-98.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006;163:611-622.

- Svendsen OL, Hassager C, Christensen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995; 44:369-73.
- Taflinski T, Chojnacka J Sibutramine associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000;157:2057-2058.
- Tandon R, Halbreich U. The second generation “atypical” antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(suppl 1):1-7.
- Templeman LA, Reynolds GP, Arrants B, San L. Polimorphism of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet genomics* 2005; 15(4):195-200.
- Thomas P.J. Solomon, Christine M. Marchetti, Raj K. Krishnan, Frank Gonzalez and John P. Kirwan: Effects of aging on basal fat oxidation in obese humans.
- Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1356-1370.
- Umbricht DSG, Pollack S, Ane JM. Clozapine and weight gain. *J. Clin Psychiatry* 1994;55(9 suppl. B): 157-168.
- Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of the abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:S142-S148.

- Wang LJ, Zhang ZJ, Sun J, Zhang XB, Mou XD, Zhang XR, et al. Serum-free fatty acids and glucose metabolism, insuline resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics. Biol Psychiatry 2006;60:1309-1313.
- Webb P. 24-hour energy expenditure and the menstrual cycle. Am J Clin Nutr 1986; 44: 614-9.
- Weber M, Wyne K. A cognitive/behavioural group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. Schizophr Res 2006;83(1):95-101.
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic non-compliance. Scizophr Res 2004;66:51-57.
- Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. J Clin Psychiatry 2002;63:856-65.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel Antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry 1999;60:358-363.

- Wu MK, Huang CY, Liou YJ, Wang CK; Lee SD. Glucose-insulin homeostasis, lipid profiles and GH-IGF-IGFBP axis in clozapine-treated schizophrenic obesity versus non psychiatric obesity. *Int J Obes(Lond)*. 2008 Mar;32(3):436-42. Epub 2007 Oct 23.
- Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, He YQ, Liu YJ, Chen JD, Li LH: lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008, Jan 9;229(2):185-93.
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:572-578.
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, Tang JS: Effect of typical and atypical antipsychotic on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*.2006 Jul; 186(4):572-8.